ACTUALITĂȚI în medicina internă

sub redacția: ȘT. ȘUȚEANU

1985

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI
în medicina internă

Sub redacția: Prof. dr. doc. ȘT. ȘUȚEANU

EDITURA MEDICALĂ
București, 1985

Scanned with OKEN Scanner

Autori

ANASTASATU CONSTANTIN, prof. dr. doc., I.M.F. Bucureşti, Clinica de Ftiziologie, Spitalul „Filaret".

ANTOHI ŞTEFAN, dr. în medicină, cercetător pricipal, Inst. de Virusologie „Ştefan S. Nicolau", Bucureşti.

BERCEA OCTAVIAN, conf. dr. doc. I.M.F. Bucureşti, Clinica de Ftiziologie, Spitalul „Filaret".

BERCEANU ŞTEFAN, prof. dr. doc. I.M.F. Bucureşti, Clinica de Hematologie, Spitalul „Fundeni".

CARP COSTIN, prof. dr. I.M.F. Bucureşti, Clinica de Cardiologie, Spitalul „Fundeni".

DOROBANŢU MARIA, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul Municipal.

GEAVLETE AURELIAN, dr. în medicină, şef de lucrări, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală II, Spitalul „Titan".

GHERASIM LEONIDA, prof. dr. I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul Municipal.

GOCIU MARIANA, dr. în medicină, medic primar gr. I, Clinica de Hematologie, Spitalul „Fundeni".

GRIGORIU GEORGE, dr. în medicină, medic primar gr. III, cercetător ştiinţific III, Clinica de Hematologie, Spitalul „Fundeni".

IONESCU-DOROHOI TUDOR, dr. în medicină, şeful Laboratorului Imunochimie, Institutul „Dr. I. Cantacuzino".

JELEA ALEXANDRU, dr. în medicină, şef de lucrări, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

MANUCHIAN MANOLE, dr. în medicină, şef de lucrări, I.M.F. Bucureşti, Catedra de Farmacologie.

MIHAIL ANTON, prof. dr. doc. I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Colţea".

MOISE ANCA, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

NICOLAU GRAZZIELA YVONNE, dr. în biochimie, cercetător principal, Departamentul Ritmuri Endocrine, Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon".

Scanned with OKEN Scanner

OANCEA ROMULUS, conf. dr. I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Fundeni".

POPESCU POMPILIU, conf. dr., I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Panduri".

RACOVEANU CARMEN, dr. în medicină, cercetător principal, Institutul de Medicină Internă „N. G. Lupu".

STOICA VICTOR, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

ŞUŢEANU ŞTEFAN, prof. dr. doc., I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

ŢIŢEICA MARIA, dr. în medicină, medic primar gr. II, Laborator Imunochimie, Inst. „Dr. I. Cantacuzino".

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Cuvînt înainte 7

Probleme generale

ȘT. ANTOHI — Progrese ale geneticii, cu implicații în clinica medicală 9
GRAZZIELA YVONNE NICOLAU — Cronobiologie, cronopatologie, cronofarmacologie, cronoterapie 9
MARIA ȚIȚEICA, T. IONESCU-DOROHOI — Diagnosticul imunochimic în medicina internă 33
59

Probleme de cardiologie

L. GHERASIM, MARIA DOROBANȚU — Actualități în hipertensiunea arterială esențială 72
C. CARP — Aspecte actuale în aritmii 111
L. GHERASIM — Actualități în diagnosticul și tratamentul infarctului acut de miocard 137
A. MIHAIL — Actualități privind pericarditele 194
POMPILIU POPESCU — Actualități fiziopatologice și terapeutice privind insuficiența cardiacă cronică 227
M. MANUCHIAN — Actualități privind medicamentele antianginoase 250

Probleme de pneumoftiziologie

C. ANASTASATU — Actualități în chimioterapia tuberculozei pulmonare 274
O. BERCEA — Actualități în pneumopatiile interstițiale de cauză necunoscută 290
AL. JELEA — Unele aspecte de apărare, imunopatologie și terapie pulmonară 313
CARMEN RACOVEANU — Date noi în diagnosticul și tratamentul bronșitei cronice și emfizemului pulmonar 325

Probleme de reumatologie

ȘT. ȘUȚEANU — Date actuale privind tratamentul antiinflamator al unor boli reumatice 346
ȘT. ȘUȚEANU, M. MANUCHIAN — Date actuale privind tratamentul de fond al poliartritei reumatoide și al celorlalte reumatisme inflamatorii cronice 367
A. GEAVLETE — Actualități etiopatogenice în colagenozele majore 385
ANCA MOISE, ȘT. ȘUȚEANU — Actualități în terapia bolilor de colagen 406

Probleme de gastroenterologie

R. OANCEA — Progrese recente în tratamentul hepatitelor cronice 419
V. STOICA, ȘT. ȘUȚEANU — Stadiul actual al tratamentului ulcerului gastroduodenal 435

Probleme de hematologie

G. GRIGORIU, ȘT. BERCEANU — Bazele fiziopatologice ale terapiei aplaziilor medulare 450
MARIANA GOCIU, ȘT. BERCEANU — Probleme clinicobiologice actuale în gamopatiile monoclonale 473

Scanned with OKEN Scanner

Cuvînt înainte

Ritmul de apariţie a noilor achiziţii în diverse domenii ale ştiinţei este deosebit de intens, ceea ce justifică desemnarea perioadei pe care o străbatem ca o perioadă a revoluţiei ştiinţifico-tehnice şi a exploziei în cunoaşterea etiopatogeniei bolilor, în ameliorarea metodelor de diagnostic şi de tratament sînt deosebit de numeroase, ceeo ce îngreunează informaţionale.

Acest lucru este valabil şi pentru medicină ; progresele obţinute în cunoaşterea etiopatogeniei bolilor, în ameliorarea metodelor de diagnostic şi de tratament sînt deosebit de numeroase, ceea ce îngreunează cunoaşterea lor de către medicul practician, oricît ar dori acesta să se ţină la curent cu noul. În aceste condiţii, este justificată apariţia unor lucrări de sinteză, în care să fie prezentate pe scurt achiziţiile recente în diversele domenii ale medicinei.

Astfel de lucrări abundă în literatura din numeroase ţări.

Editura medicală a luat şi în trecut asemenea iniţiative, concretizate prin apariţia unor valoroase monografii, cum sînt cele intitulate „Actualităţi în medicina internă", tipărite în 1979 şi în 1981.

Apariţia acestei noi monografii ilustrează consecvenţa cu care Editura Medicală priveşte şi rezolvă problema sprijinirii medicilor în general, a interniştilor în special, în dorinţa lor de a fi cît mai documentaţi.

În acest volum, nu am abordat toată problematica medicinei interne, ci am ales numai cîteva teme, pe care le-am considerat mai importante şi în domeniul cărora s-au realizat progrese mai numeroase.

Pentru dezvoltarea lor, ne-am adresat unor specialişti cunoscuţi, care au făcut sinteze complete ale datelor din literatura medicală a ultimilor ani, filtrate prin prisma experienţei personale şi grefate pe fondul „clasic", ceea ce conferă capitolelor respective caracterul de puneri la punct, de prezentări ale stadiului actual în diverse domenii ale medicinei interne.

Bineînţeles, au rămas încă multe teme neabordate ; de asemenea, credem că mulţi alţi specialişti şi-ar fi putut aduce o valoroasă contribuţie ; sperăm că o vor face în viitor, cînd vor apărea noi ediţii ale acestei utile monografii.

Scanned with OKEN Scanner

Nu am putea încheia înainte de a aduce calde mulțumiri Editurii Medicale, în primul rînd tovarășului Director prof. dr. doc. I. Teodorescu Exarcu și tovarășului redactor șef Dr. C. Lozanu, pentru sprijinul acordat.

Sperăm că această monografie va fi considerată utilă de către medici și că va fi bine primită, fapt care ar putea constitui un stimulent pentru Editura Medicală de a realiza o periodicitate mai frecventă de tipărire a „Actualităților în medicina internă".

Prof. dr. doc. ȘT. ȘUȚEANU

Scanned with OKEN Scanner

Progrese ale geneticii, cu implicaţii în clinica medicală

ŞT. ANTOHI

Introducere

Prin definirea geneticii ca ştiinţă care cuprinde totalitatea cunoştinţelor referitoare la funcţiile de ereditate, variabilitate şi determinare a caracterelor, se subliniază întrepătrunderile întinse ale domeniile geneticii cu domenii fiziologiei. Astfel, în gîndirea medicală modernă, genetica generală şi, implicit, genetica umană se impun a fi considerate domenii ale fiziologiei normale şi patologice. Fiziologia funcţiilor de reditate a caracterelor, de variabilitate şi de determinare ale însuşirilor structural-funcţionale, cît şi alterarea acestora în stările de disfuncţie genetică, constituie împreună fiziologia şi patologia aparatului genetic. Aparatul genetic, definit ca nucleul celular aflat în tot atîtea copii cîte celule sînt în diferite faze de dezvoltare (zigotică, embrionară, fetală, infantilă, adolescentă, de adult, de senescenţă), trebuie considerat cel puţin tot atît de important ca alte aparate şi sisteme cu care lumea medicală este familiarizată la un grad mai ridicat de profesionalism. Contribuţiile cercetărilor moleculare de genetică şi biologie medicală în cunoaşterea specificităţii funcţionale a proteinelor şi acizilor nucleici, structuri moleculare ale tuturor însuşirilor morfologice şi funcţionale ale organismului, argumentează aserţiunea că progresul în patologia medicală necesită cu stringenţă cunoştinţe de genetică şi de biologie moleculară. Practica medicală explorează, la fiecare caz, funcţiile şi disfuncţiile respiraţiei, circulaţiei sanguine, sistemelor locomotorii osos şi muscular, digestiei, secreţiei şi excreţiei, metabolismelor, schimburilor ionice şi sistemelor integrative de coordonare şi control neuroendocrin. Toate organele şi sistemele, substratele structurale ale acestor funcţii, alcătuite din celule parenchimatoase şi matricea exocelulară de susţinere şi solidarizare, reprezintă de fapt exprimarea teleonomică (finală şi finisată) a activităţii exercitate de genele aparatului genetic.

Scanned with OKEN Scanner

Au devenit clasice, în prezent, mai multe noțiuni genetice, care, în context, se cer a fi reamintite : (1) Acidul dezoxiribonucleic (ADN) constituie structura chimică a genelor ; genele sînt segmente de ADN, care determină lanțuri polipeptidice corespunzătoare ; (2) Biosinteza replicativă a ADN (implicit a genelor) constiuie mecanismul molecular al transmisiei ereditare. (3) Genele sînt transcrise în molecule corespunzătoare de acid ribonucleic (ARN), iar secvența ribonucleotidelor, dictată prin transcriere, alcătuiește înșiruiri de triplete corespondente la înșiruiri de aminoacizi din lanțuri polipeptidice, sintetizate prin mecanismul informațional al traducerii (4) Tripletele de ARN sînt denumite codoni, iar numărul total de codoni diferiți constituie codul genetic. (5) Proteinele determinate de gene prin înlănțuirea celor două procese complexe, de transcriere a ARN și de traducere în proteine (fig. 1), au activități specifice, care conturează structuri morfologice, proprietăți biochimice și funcții explorate prin examenul clinic și foarte frecvent aprofundate de laboratoarele de explorări morfofuncționale, devenite esențiale unităților clinice. Această activitate a proteinelor de finisare a caracterelor complexe constituie ultima treaptă de conturare a însușirilor morfologice și funcționale investigate de medicul practician în fiecare moment al exercitării nobilei sale profesii. (6) Specificarea calitativă a proteinelor, și implicit și a însușirilor morfofuncționale, este acompaniată, în dezvoltarea organismului uman, de specializările de țesut, organ și sistem prin mecanismele diferențierii și organogenezei, cît și de controlul cantitativ al nivelului de exprimare, adică de reglarea genetică a fondului de specializări morfofuncționale. (7) Mulțimea de gene (genomul) din aparatul genetic uman este organizată în cromozomi ; fiecare cromozom conține cîte o macromoleculă gigantă de ADN cu o masă medie de 7×10^{10} daltoni și cu 10^8 perechi nucleotidice. (8) Cei 46 de cromozomi ai genomului somatic uman, conform structurii și grupărilor genice, formează 23 de perechi ; perechile autozome (de la 1 la 22), conținătoare de gene pentru însușirile generale, indiferent de sex, sînt formate din cromozomi (autozomi) cu morfologie și grupaj genic suprapuse pînă la identitate în fiecare pereche, de unde și denumirea de perechi omologe ; la perechea a 23-a, formată din cromozomii sexuali X și Y (gonozomi, heterozomi), omologia dintre aceștia este minoră, iar distribuția lor diferă după sex, la femei XX și la bărbați XY. Gonozomul X este implicat în numeroase caractere somatice generale și este indispensabil supraviețuirii, iar gonozomul Y determină caracterele legate de masculinizare, celelalte implicații fiind dispensabile, deoareee femeile nu au au Y și se dezvoltă relativ normal. (9) Cei doi membri ai fiecărei perechi au proveniențe ereditare diferite, maternă și paternă, celulele gametice participante în fecundație furnizînd fiecare cîte un set haploid de 23 de cromozomi, cîte un cromozom pentru fiecare pereche, iar genomul uman de 46 de cromozomi este diploid. (10) Deoarece toate însușirile structural-funcționale au gene și/sau regiuni genetice corespunzătoare în oricare din cele două seturi haploide, rezultă că fiecare însușire are două gene și/sau regiuni genetice în genomul diploid, una de origine maternă și alta de origine paternă. (11) Fiecare genă se află în populația umană sub mai multe forme, denumite alele, iar alelele determină

Scanned with OKEN Scanner

trăsături diferite ale caracterului corespunzător genei ; cînd aceeaşi alelă este transmisă de ambii părinţi, progenul rezultat este homozigot, iar cînd sînt transmise alele diferite, descendentul primitor este heterozigot. În cea din urmă condiţie. sînt relaţii interalelice de dominanţă-

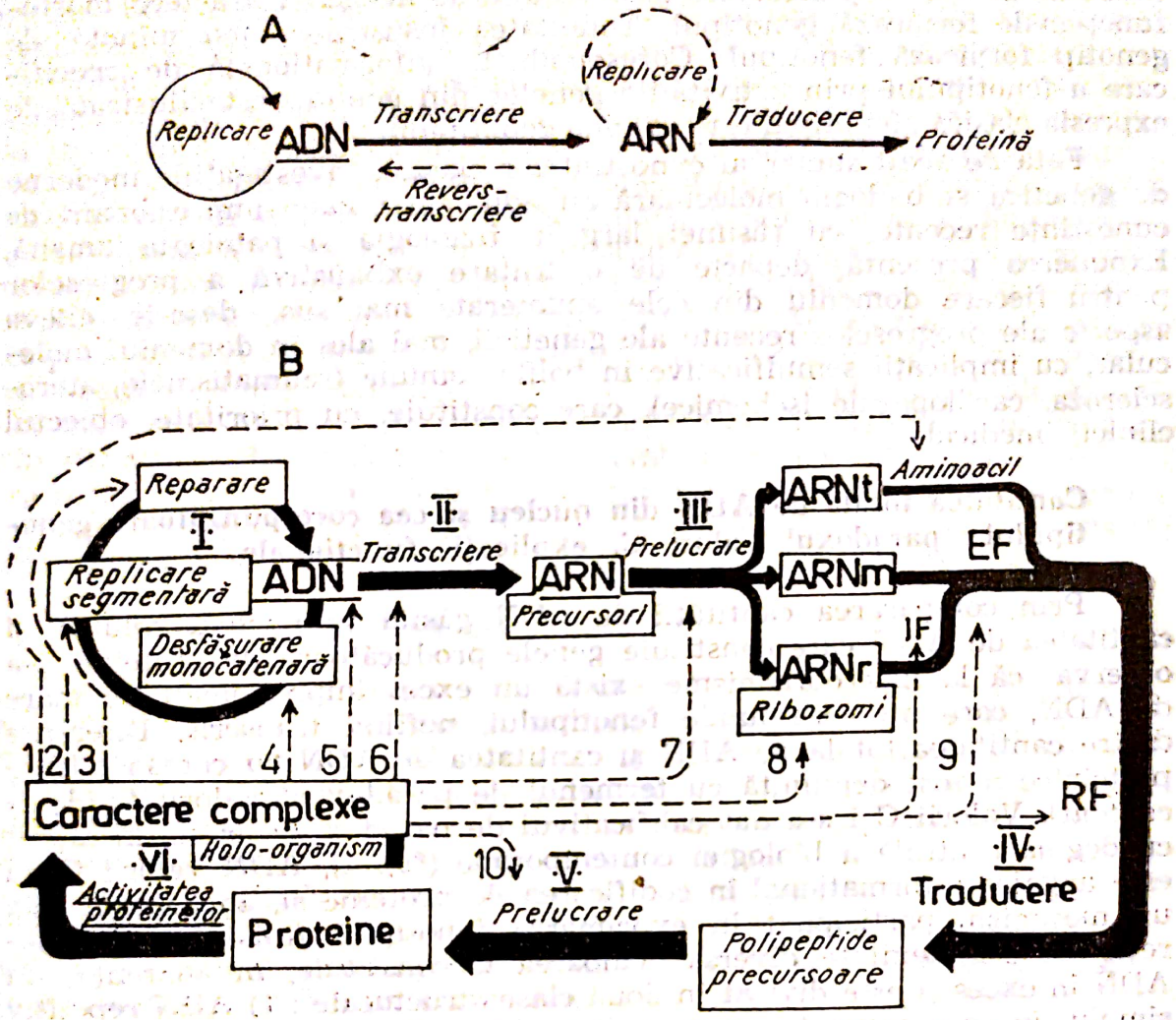


Fig. 1. — Dogma centrală a geneticii moleculare, relaţia informaţională ADN → → ARN → proteină → caractere. A. Ilustrare abstractizată clasică, redîndu-se la modul sintetic relaţiile de specificare determinantă dintre macromoleculele informaţionale. B. Etape ale expresiei genice a caracterelor complexe. I — Etapa pretranscriptivă de replicare a ADN. II — Etapa sintezei de precursori ARN. III — Etapa de modificări ale precursorilor (secţionări, metilări, adiţii nucleotidice) denumite cu termenul de prelucrare *(processing)* din care rezultă molecule mature de ARNt, ARNm şi ARNr. IV — Etapa traducerii, în care secvenţa nucleotidică din ARNm specifică secvenţa de aminoacizi în timpul sintezei de polipeptide precursoare. V — Modificările lanţurilor polipeptidice, care duc la formarea proteinelor mature. VI — Formarea caracterelor complexe prin activitatea specifică a proteinelor (formare de membrane, formare de parenchime, matrice exocelulară, asigurarea schimburilor ionice). Săgeţile întrerupte arată că numeroase proteine au funcţii vitale în transferul informaţional, încheind un ciclu automat de menţinere. Astfel ADN, ARN, ribozomii şi diversele etape biochimice din expresia genică sînt caractere complexe (la rîndul lor fenotipuri) rezultate din activităţi proteinice ca : 1 = aminoacil-ARNt sintetazele, formează complexe aminoacil-ARNt specifice ; 2 = activitatea de reparare e catalizată de activităţi enzimatice specifice ; 3—10 = intervenţii catalitice, structurale sau de control exercitate de proteine în diferite etape ale expresiei genice.

Scanned with OKEN Scanner

recesivitate și/sau codominanță, explicate pe larg în literatura românească de specialitate. Formele alelice sînt generate de procese mutațional recombinate, desfășurate la nivelul genelor, procese care constituie baza funcției de variabilitate exercitată de aparatul genetic. Mulțimea de gene corespunzătoare ansamblului de însușiri (caractere) morfofuncționale formează genotipul. Totalitatea însușirilor determinate de genotip formează fenotipul. Corespondența informațională de specificare a fenotipului prin activitățile genelor din genotip este ilustrată de expresia clasică „fenotipul este oglinda genotipului".

Față de acest sumar al cunoștințelor clasice, investigațiile moderne de genetică și biologie moleculară au adus un număr impresionant de cunoștințe recente, cu răsunet larg în fiziologia și patologia umană. Expunerea prezentă, departe de o tratare exhaustivă a progreselor pentru fiecare domeniu din cele enumerate mai sus, descrie cîteva aspecte ale progreselor recente ale geneticii, mai ales în domeniul molecular, cu implicații semnificative în bolile comune (reumatismele, ateroscleroza, cardiopatiile ischemice), care constituie, cu prioritate, obiectul clinicii medicale.

Cantitatea totală de ADN din nucleu și cea corespunzătoare genotipului; paradoxul valori C, explicații funcționale

Prin compararea cantității de ADN găsită în nucleul celular și cantitatea de ADN care constituie genele producătoare de proteine, s-a observat că la macroorganisme există un exces impresionant de mare de ADN, care nu corespunde fenotipului, nefiind transcris. Diferența dintre cantitatea totală de ADN și cantitatea de ADN cu corespondențe proteinice a fost denumită cu termenul de paradox al valorii C (de la *content*). Valorii C i s-a dat calificativul de paradox deoarece, în raport cu dogma centrală a biologiei contemporane (fig. 1), ADN valorii C nu este angajat informațional în codificarea de proteine și, aparent, în nici un mecanism participant în exprimarea fenotipică finisată a caracterelor de complexitate diversă. Valoarea C constituie, în aparență, un ADN în exces și este divizat în două clase structurale : 1) ADN repetitiv simplu, în care secvențe scurte sînt repetate de n ori :

3′..ATGCATGCATGC.....//....ATGC..5′
5′..TACGTACGTACG.....//.....TACG..3′

există descrisă și o situație extremă la crab, unde perechea AT este repetată de mii de ori într-o structură poli d(AT)

3′..AAAA...$(A)_n$...AA..5′
5′..TTTT...$(T)_n$...TT..3′

2) ADN repetitiv intermediar, la care segmentele repetate sînt mai lungi, au, în medie, 500 de perechi nucleotidice, sînt mai puțin omogene și se află ca segmente interpuse (spațiatoare) între genele transcrise. ADN acestor clase a mai fost denumit recent ADN „egoist" pe motiv că se sintetizează și consumă energie fără a furniza în schimb nimic ; i-au mai fost atribuiți termeni și mai severi ca ADN-gunoi sau ADN-parazitar (în limba engleză, *junk DNA*, *parasitic DNA*).

Scanned with OKEN Scanner

Progresele recente, din ultimii patru ani, obținute prin metodele secvențierii rapide a ADN și clonările moleculare, au permis precizarea că respectiva cantitate mare de ADN netranscris, corespunzătoare la valori de 90% din totalul de ADN, are participări funcționale vitale pentru macroorganisme și, implicit, pentru om. (a) Exercită funcția de organizare a structurii cromozomilor, deoarece intră în constituția centromerilor și telomerilor, formațiuni stabilizatoare ale cromozomilor. Telomerii sînt segmentele extreme ale cromozomilor, le închid terminal structura și le conferă stabilitate ; în cazul deleției telomerice, capetele rupte ale cromozomilor sînt instabile, au un grad ridicat de adezivitate și duc la dezintegrare cromozomală. Centromerii, pe lîngă rolul de stabilizare a cromozomilor bicromatidici în timpul condensării din mitoză, asigură ordonarea (descurcarea) cromozomilor din țesătura complexă cromatiniană și segregarea cariokinetică. (b) Separă genele codificatoare în regiuni genetice funcționale. (c) Constituie o masă protectoare pentru genele transcriptibile față de injuriile potențiale ale agenților mutageni. (d) Exercită un rol de organizare a materialului nuclear prin participare la alcătuirea unui ansamblu nucleoscheletic, care menține forma și volumul nucleului. (e) Cuprinde provirusurile, adică genomii virali integrați în cromozomi, al căror ADN este, în cea mai mare parte, netranscris. (f) Cuprinde elementele genetice transpozabile.

Elementele genetice transpozabile

Descoperite întîi la porumb, prezența lor a mai fost demonstrată la bacterii, la care s-au făcut și primele investigații moleculare și apoi au fost găsite la animale și, implicit, la om. Prin elemente transpozabile (transpozoni, elemente de inserție, gene mobilizabile sau gene saltatoare) se înțeleg segmente de ADN cu o organizare moleculară caracteristică, lungi de 5 kb pînă la 20 kb (kb = kilobază = 1 000 de perechi nucleotidice din ADN bicatenar) capabile să se desprindă dintr-un *situs* cromozomal, să se mobilizeze și să se insere într-un alt *situs*. Transpozonul are următoarea organizare (fig. 2) : a) două segmente terminale cu o mărime de 0,5—0,8 kb, a căror secvență nucleotidică este identică și deci se repetă ; deoarece aceste repetitive sînt de zeci de ori mai mari decît repetitivele scurte, terminalele transpozonilor au fost numite repetitive terminale lungi sau LTR (de la termenul englez *long terminal repeats).* Fiecare LTR este delimitat la rîndul lui de două segmente scurte de 5—6 perechi nucleotidice repetitive inverse *(inverted repeats)* cu o axă de simetrie rotatorie de ordinul 2 *(two fold rotatory symmetry) ;* 2) două telosegmente scurte extraterminale de 6 perechi nucleotidice, care au omologie structurală cu *situs*-uri de inserție proprii transpozonului aflate în locuri diferite în cromozomi ; c) un segment central de 4—19 kb, cu eterogenitate structurală, care poate cuprinde promotori (segmente reglatoare) și gene codificatoare de proteine ale fenotipului general, dar mai ales gene care determină factorii necesari ciclului evolutiv al transpozonului.

Elementele transpozabile au un stil de existență în genom caracterizat prin două modalități : (1) rămîne într-un *locus* cromozomal dat un timp îndelungat, de multe generații celulare, este replicat ca oricare alt segment de ADN, nu este transcris și prin LTR-urile sale se înca-

Scanned with OKEN Scanner

drează în așa-numitul ADN-egoist *(selfish DNA)*: (2) prezintă un ciclu evolutiv, împărțit descriptiv în trei etape: etapa de desprindere dintr-un *situs* cromozomal, etapa de mobilizare, de salt spre un alt *situs* fie în același cromozom, fie într-un alt cromozom omolog sau eterolog, etapa de inserție în care transpozonul implicat se integrează liniar le-

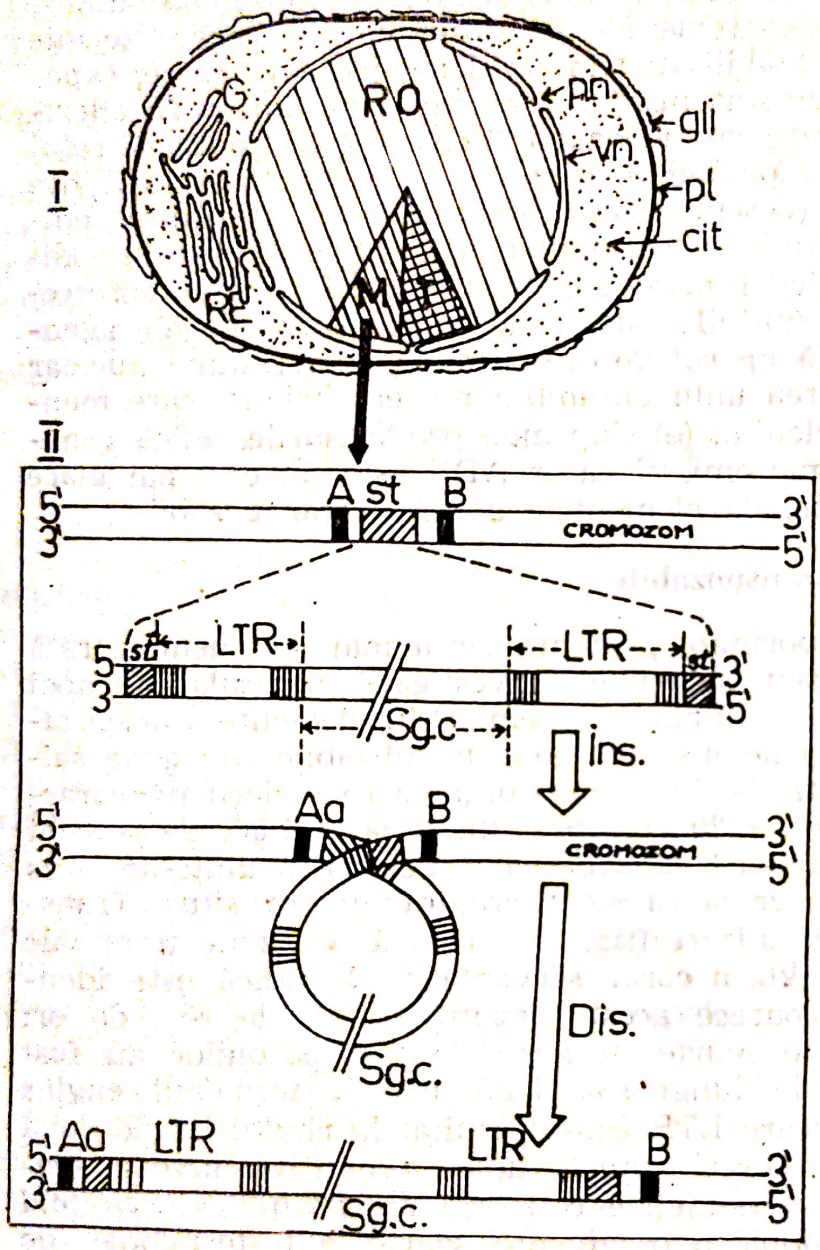


Fig. 2. — Ilustrarea grafică a fracțiunilor funcționale de ADN din nucleu, structura unui element transpozabil și modificări induse de un eveniment de inserție. I. Ansamblul celulei: gli = glicocalix — strat de suprafață, discontinuu, format din prelungirile exocelulare, posesoare de oligozaharide ale proteinelor de membrană; pl = membrana plasmatică; cit = citoplasma sau citozolul; vn = învelișul nuclear dublu membranal; pn = por nuclear; G = saculele aparatului Golgi; RE = reticul endoplasmic; RO = ADN repetitiv de organizare și susținere, netranscriptibil; M = ADN netranscriptibil, mobilizabil cu repetitive medii; T = ADN transcriptibil. II. Reprezentarea unui transpozon și a unui cromozon cu *situs* (st) de inserție. A, B = *locus*-uri marcatori de distanță; LTR = repetitive terminale lungi, marcate de repetitive scurte (hașurate vertical); Sg.C = segmentul central; Ins = inserția transpozonului în *situs*-ul corespunzător (st) cu extremitățile omoloage *situs*-ului; Dis = distanțarea celor două *locus*-uri A și B ca urmare a inserției; Aa = gena A activată prin evenimentul de inserție.

gat covalent într-un nou *situs* din cromozomi (fig. 2). Elementele transpozabile sînt de mare diversitate; diferă de la o specie la alta și sînt diferite și în cadrul aceleiași specii. Diversitatea lor structurală, ilustrată prin eterogenitatea secvențelor nucleotidice din LTR, din telosegmentele de *situs* cromozomal și din segmentul central, stă la originea împărțirii lor în familii, clase și tipuri în cadrul aceleiași specii. De exemplu, la *Drosophila*, s-au descris peste 30 de familii, care cuprind numeroase clase și tipuri.

Scanned with OKEN Scanner

La om, s-a descris un grup de elemente repetitive disperse de 0,3 kb, într-un număr de aproximativ 6×10^5 unități/genom diploid cu o omologie de 20% între ele. Aceste segmente cuprind repetitive scurte cu structura

3'..AGCT..5'
5'..TCGA..3'

care este *situs*-ul din ADN, specific pentru endonucleaza de restricție Alu (produsă de *Arthrobacter luteus)*; datorită acestui *situs* Alu, repetitivele 0,3 kb au fost încadrate în familia Alu care s-a dovedit apoi a fi o familie de transpozoni umani. Cum familia Alu cuprinde cam 10% din ADN nuclear total, se poate afirma că genomul uman este dotat cu o cantitate semnificativ de mare de elemente transpozabile. Aceste elemente mai prezintă mari omologii structurale cu provirusurile retrovirusurilor.

Retrovirusurile sînt ARN-virusuri descoperite la găini, șoareci, șobolani, feline și maimuțe. O parte din retrovirusuri sînt oncogene, iar în ciclul lor evolutiv genomul ARN este transcris invers în ADN sub acțiunea unei enzime specifice, revers-transcriptaza. Transcriptul de ADN este integrat în cromozom ca provirus al retrovirusului corespunzător. Segmente de ADN uman au capacitatea de a hibridiza *in vitro* cu ARN retroviral de la unele specii, prin aceasta sugerîndu-se existența de elemente asemănătoare provirusurilor retrovirale și în genomul uman.

Provirusurile respective au, ca și elementele transpozabile, un segment mare, central, flancat de două LTR, la rîndul lor flancate de cîte două repetitive inverse scurte. Tot ansamblul este limitat de două segmente de *situs* cromozomal specializate inserției. La primate, s-a demonstrat că astfel de provirusuri ocupă 0,1% din ADN total, ceea ce corespunde la 350—400 de provirusuri diferite. Marea apropiere evolutivă între primate și om sugerează că aceste valori pot fi interpolate și la genomul uman. Omologia structurală cu elementele transpozabile ar indica posibilitatea ca provirusurile să poată avea cicluri evolutive saltatoare. Implicațiile elementelor transpozabile și provirusurile în evenimentele mutațional-recombinate și posibil în patologie vor fi descrise mai departe.

Discontinuitatea informațională a genelor umane transcriptibile; exoni și introni. Gene unice și gene amplificate

Genele transcrise în molecule de ARN se împart în trei clase: clasa genelor pentru ARN ribozomal (ARNr); clasa genelor pentru ARN de transfer (ARNt) și pentru ARNr mic 5 S; clasa genelor transcrise în ARN mesager (ARNm). Împărțirea lor se bazează pe faptul că procesul de transcriere este catalizat de ARN-polimeraze diferite pentru fiecare clasă: ARN-polimeraza I transcrie genele pentru ARNr mare, cu un precursor de 45 S, din care, prin prelucrare, rezultă cele trei tipuri de ARNr agregate în ribozomi (ARNr 28 S și 5,8 S în subunitatea 60 S, iar ARNr 18 S în subunitatea 40 S); ARN-polimeraza III folosește ca matriță și implicit transcrie genele pentru diferite tipuri de ARNt, cît și gena pentru ARNr 5 S mic, care, sintetizat în afara

nucleolului, migrează intranucleolar și participă la formarea subunității 60 S ; ARN-polimeraza II folosește ca matriță genele corespunzătoare diferitelor proteine și, ca urmare, sintetizează, prin transcriere, o mare diversitate de molecule ARNm specifice pentru sinteza diversității de proteine ale organismului. Atît genele ARNr, cît și cele ARNt se găsesc în număr mare de copii, de ordinul a 1 000 de gene/genom haploid. Starea unei gene transcriptibile de a se afla multiplicată în mai multe copii în același genom haploid se numește amplificare genică. Genele ARNr și ARNt prezintă amplificare genică la toate eucariotele și, implicit, și la om. La acesta, genele ARNr pentru precursorul mare se găsesc în regiuni de cîte 200 de gene în tandem, situate la nivelul stricturilor secundare ale autozomilor 13—15 și 21—22.

În privința amplificării genice, genele cu corespondențe proteinice se împart în două categorii : (a) gene unice sau singulare, care se află ca o singură copie sau cîteva copii pe genom haploid ; (b) gene amplificate la cîteva zeci sau sute de copii pe genom haploid. Cea din urmă situație este întîlnită la genele pentru histonele principale de împachetare nucleozomală a ADN. Amplificări genice, deși cu deosebiri structurale între diversele exemple ale amplificării, se mai întîlnesc la genele pentru imunoglobuline, genele pentru antigenele HLA și la genele pentru lanțurile grele ale miozinei.

Nu de mult, genele producătoare de proteine erau considerate ca fiind continue, formate dintr-o secvență discretă de codoni, corespunzători la lanțul discret de aminoacizi din proteină. De exemplu, dacă polipeptidul α1 (I) de colagen are 1 000 de aminoacizi, conform raționamentului informațional, gena producătoare a acestuia ar trebui să fie un segment continuu de 3 kb formator al celor 1 000 de codoni corespunzători aminoacizilor, așa cum s-a găsit de mult la bacterii. Dezvoltarea tehnicilor rapide de secvențiere a ADN (de determinare a secvențelor nucleotidice) a dezvăluit la eucariote o structură imprevizibilă a genelor unice producătoare de proteine, structură care a surprins drastic lumea științifică, încît cîțiva ani a rămas ca o constatare fără explicații. Astfel, în anii '77, '78 s-a descoperit că genele pentru proteine de la eucariote se deosebesc de cele de la bacterii prin discontinuitatea secvențelor codificatoare. Genele unice de eucariot sînt formate din segmente subgenice codificatoare, despărțite prin segmente interpuse *(intervening segments)* necodificatcare sau „tăcute". Segmentele codificatoare, care se exprimă în traducerea informațională, au fost numite *exoni*, iar cele neexprimate *introni* (de la *intervening*). Această structură mozaicată, discontinuă, descoperită mai întîi la genele animalelor de laborator (genele pentru ovalbumina și lizozomul de ou de găină, gena pentru lanțul L imunoglobulinic murin), a fost apoi găsită la toate genele umane cercetate pînă în prezent. De exemplu, genele pentru polipeptidele colagenului au 52 de exoni și 51 de introni/genă, genele pentru lanțurile α și β ale hemoglobinelor au cîte trei exoni și doi introni, gena pentru α-fetoproteină are 15 exoni și 14 introni, gena matură pentru lanțul L al imunoglobulinelor are trei exoni și doi introni, o genă matură de lanț H pentru aceeași imunoglobulină are 6 exoni și 5 introni etc.

Scanned with OKEN Scanner

În procesul complex de specifiere informațională a caracterelor, genele pentru proteine sînt transcrise în întregime de ARN-polimeraza II în mari precursori ARNm exono-intronici (fig. 3). Intranuclear, pre-

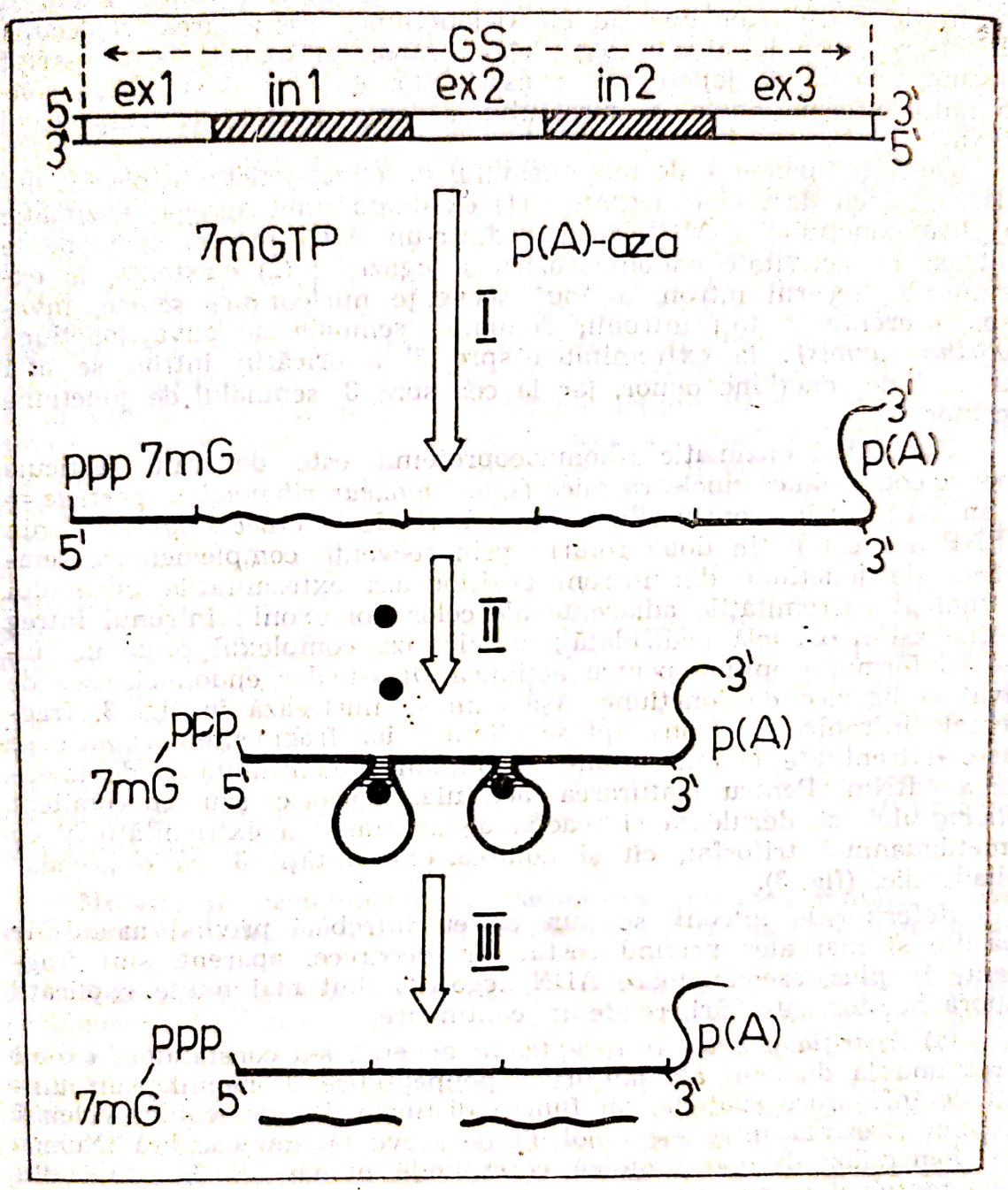


Fig. 3. — Discontinuitatea informațională a genelor producătoare de proteine specifice, evenimentele de prelucrare ale ARNm. GS = genă de structură; ex 1, ex 2 și ex 3 = exoni ai genei; in 1, in 2 = introni; 3'5' = extremitățile segmentului genic de ADN; I — Transcrierea genei într-un ARNm precursor cu segmente exonice și intronice intercalate; 7mGTP = 7-metilguanozin-5' trifosfat; p(A)-aza = 3'-poliadenilpolimeraza; PPP-7mG = coafarea extremității 5' a ARNm cu 7mG; p(A) = coada poliadenilică la extremitatea 3'. Intrarea ARNm în evenimentele de *splicing* (II) și eliminarea intronilor (III). Particula snRNP (●).

cursorii sînt expuși la un complex de reacții de prelucrare și maturare printre care și o reacție de clivaj-joncțiune a ARN *(RNA splicing)*, prin care porțiunile intronice sînt eliminate. Reacția de clivaj-joncțiune implică recunoașterea exactă a nivelelor de delimitare dintre exoni și introni de către o enzimă de clivaj-joncțiune, secționarea moleculei ARNm-precursor la nivelul legăturilor transcript exonic — transcript intronic, urmată de joncțiunea transcriptelor exonice și stabilirea continuității informaționale a mesajului codonic purtat de respectivul ARNm.

Două componente ale mecanismului de clivaj-joncțiune permit derularea lui cu destulă exactitate : (1) existența unui agregat enzimatic de clivaj-joncțiune a ARN, format dintr-un ARN mic și componente proteice, cu activitate endonucleazică și ligazică ; (2) existența, la extremitățile fiecărui intron, a două secvențe nucleotidice scurte, invariabil prezente la toți intronii, denumite semnale de clivaj-joncțiune *(splicing signals)* ; la extremitatea spre 5' a oricărui intron se află semnalul de joncțiune donor, iar la cea spre 3' semnalul de joncțiune acceptor.

Complexul enzimatic ribonucleoproteinic este denumit particula ribonucleoproteinică nucleară mică *(small nuclear ribonuclein particle* = = snRNP) sau impropriu ribonucleaza P (P de la *processing*). ARN din snRNP are cel puțin două roluri : prin secvențe complementare semnalelor de joncțiune din introni poziționează extremitățile intronului și implicit extremitățile adiacente ale celor doi exoni ; intronul întreg devine astfel o buclă pediculată ; stabilizează complexul proteinic într-o conformație optimă pentru acțiunea *situs*-urilor endonucleazice de clivaj și ligazice de joncțiune. Așa cum se ilustrează în fig. 3, fragmentele intronice de transcript se elimină, iar fragmentele exonice se unesc extremitate la extremitate, stabilindu-se continuitatea de mesager a ARNm. Pentru maturarea acestuia, aprioric sau concomitent *splicing*-ului, se derulează și reacția de „coafare" a extremității 5' cu 7-metilguanin-5'-trifosfat, cît și dotarea extremității 3' cu o „coadă" poliadenilică (fig. 3).

Referitor la introni, se pun mereu întrebări privind modul de apariție și mai ales privind rostul lor, deoarece, aparent, sînt fragmente în plus, asemănătoare ADN „egoist". Sînt mai multe explicații asupra acestor întrebări, relate în continuare.

(a) *Apariția genelor întrerupte*. În general, s-a constatat că exonii corespund la domenii ale lanțurilor polipeptidice. Domeniile sînt unități de înfășurare spațială, au funcții distincte, iar domeniile aceleiași proteine prezintă între ele omologii de secvență aminoacidică. Numărul domeniilor dintr-o proteină corespunde numărului de exoni din gena proteinei respective. Aceste date au sugerat că orice proteină cu mai multe domenii a rezultat din duplicația adiacentă a unei gene inițiale ancestrale „monoexonice". Duplicația adiacentă, adică dublarea unei gene printr-un proces de recombinare intracromozomală a fost, posibil, promovată de un segment adiacent, asemănător unui element transpozabil. Respectivul element, a fost parțial deletat în timpul reunirii duplicative, a rămas între cele două gene ca segment interpus și a devenit intron. Una din genele adiacente intronului nou format și-a

Scanned with OKEN Scanner

pierdut secvența semnal de terminare a transcrierii în cursul evenimentului de duplicare și astfel s-a stabilit o singură unitate de transcriere cu doi exoni și un intron. Originea intronilor din segmente asemănătoare este sugerată de faptul că sînt găsite frecvent *situs*-uri de tip Alu în secvențele nucleotidice ale intronilor. Genele pluriexonice s-au format, evolutiv, prin duplicații genice adiacente succesive.

(b) *Conservarea intronilor*. Păstrarea evolutivă a genelor întrerupte și, implicit, a intronilor se explică : (1) prin scăderea posibilităților de recombinări intragenice alterante, la care ar fi fost expuse genele duplicate fără introni ; (2) prin profiluri diferite ale joncțiunii exonilor ; potrivirile de clivaj-joncțiune, mai ales datorită semnalelor de joncțiune identice ale tuturor intronilor, pot avea ca rezultat schimbări de ordine în joncțiunea exonilor și, atunci, un transcript precursor de același fel poate da molecule diferite de ARNm, corespunzătoare la proteine diferite. Ca urmare, aceeași genă (segment de ADN) devine pleiotropă, exercitînd funcții diversificate. Versatilitatea genei conferită de introni și de evenimnetele de clivaj-joncțiune pare să contribuie la diferențierea celulară și să confere un avantaj funcțional structurii întrerupte intronic a genei. Caracterul oscilant al clivajului-joncțiunii a fost clar demonstrat la adenovirusurile umane ; genomul de adenovirus produce în cursul infecției transcripte lungi într-un număr evident mai mic decît proteinele necesare ciclului viral. *Splicing*-ul versatil al transcriptelor virale permite ca un transcript inițial să producă mai multe proteine diferite ; mecanismul conferă un avantaj prin aceea că un genom mic poate produce mai multe proteine, avantaj conferit de introni.

Existența intronilor sau mai corect spus a fragmentelor transcripționale intronice la precursorii imaturi de ARNm și a segmentelor netraductibile 5' și 3' la moleculele de ARNm matur explică de ce totalitatea proteinelor organismului uman corespunde, informațional, doar numai la 2% din totalul de ADN față de cele 7 pînă la 10 procente care sînt transcrise.

Mutația și recombinarea au mecanisme comune ; mutații majore cu defecte ereditare nete, mutații subtile cu deficite parțiale compensate

S-ar putea pune întrebarea la ce bun sînt necesare în clinica medicală cunoștințele despre existența de ADN netranscriptibil sub forma de fracțiuni mari repetitive, de elemente transpozabile și provirusuri, cît și de mari porțiuni intragenice netraductibile sub forma de introni? Răspunsul, satisfăcător sau nu, va fi dat în continuare prin explicarea implicațiilor pe care le au structurile respective în evenimentele mutațional-recombinate, care generează nu numai defecte ereditare nete, în general cu răsunet pediatric, dar și deficite parțiale, compensate, mutații „subtile", ale căror alterări sînt observabile, fie prin mijloace sofisticate de laborator, fie în condiția decompensărilor sub influența factorilor de mediu.

Mecanismele mutației și recombinării pot genera alterări genice patogene, dar, mai întîi, pot fi considerate fiziologice, deoarece constituie fundamentul funcției de variabilitate exercitată de aparatul genetic și par a fi implicate în diversificări celulare din diferențiere. Conform

Scanned with OKEN Scanner

ipotezei copierii eronate a lui Watson și Crick, mai sîntem încă obișnuiți să credem că mutațiile generatoare de alele normale sau patologice s-ar datora împerecherilor greșite în procesul replicării ADN, greșeli induse de baze purinice și pirimidinice alterate, sub acțiunea agenților mutageni sau de aspectul inerent al apariției erorii în copieri repetate de foarte multe ori. De exemplu, citozina din ADN, dezaminată oxidativ de acidul nitros sau de peroxizii generați de radiații ionizante, ar forma uracil, iar în cursul replicării ulterioare, ultimul s-ar împerechea cu adenina în loc de guanină ; prin aceasta s-ar induce o tranziție cu schimbarea secvenței nucleotidice și implicit a informației genetice. Cercetările recente au demonstrat, însă, că alterările covalente ireversibile ale bazelor, cu producerea de forme străine celor din ADN, sînt incompatibile cu replicarea. Marea specificitate a ADN-polimerazelor pentru împerecherile corecte A—T și G—C cu capacitatea acestora enzime de a se edifica biochimic asupra propriilor erori și de a le corecta, determină ca mutațiile să fie explicate prin erori produse de mecanisme de reparare, care precedă replicarea. Dacă alterarea care a generat o bază străină de ADN nu este înlăturată, replicarea ADN (reacție vitală pentru celule) este blocată și viața celulei, sediu al alterării, este suprimată.

Organismele sînt dotate, însă, cu sisteme enzimatice rapide de reparare, care precedă replicarea. Sistemele de reparare acționează fie prin înlăturarea schimbării chimice a bazei și/sau bazelor din ADN fără să le desprindă din secvență, fie prin secționarea bazei sau a catenei purtătoare de leziuni moleculare, urmată de repararea discontinuității catenare. Majoritatea sistemelor de reparare sînt constitutive și restabilesc structura ADN, fără modificări în secvența nucleotidică ; cînd însă alterările moleculare sînt întinse și prea numeroase pentru a putea fi rezolvate de reparările constitutive, atunci este indus un sistem de reparare predispus la erori. Sistemul respectiv apare ca un factor care este solicitat să salveze celula de blocarea replicării ADN, de aceea a fost numit sistem SOS. El repară alterările întinse sau de orice fel, dar modifică secvențele nucleotidice și este sugerat ca fiind la originea mutațiilor. Ca urmare, schimbările mutaționale sînt considerate în prezent consecințe ale reparărilor eronate *(mismatch repairs)*, efectuate de funcții SOS. Ipoteza copierii eronate pare mai puțin compatibilă cu noile date asupra replicării. Schimbările mutaționale de reparare rezultă din excizii ale catenelor de ADN și refaceri greșite doar în secvența nucleotidică. Factorii sistemului SOS sînt, în majoritate, aceiași care intervin și în procesele de recombinare, avînd multe etape reacționale comune.

Procesele de recombinare, ca și cele mutaționale, au ca mecanisme ruperea catenelor de ADN, urmată de refacerea continuității catenare, uneori acompaniată și de schimbări în ordinea secvenței nucleotidice. La organismele sexuate — și implicit la om — recombinarea este divizată în două categorii :

(a) recombinarea generală sau morganiană ; constă din asocierea a doi genomi omologi haploizi în aceeași celulă în procesul zigotizării, apoi în celulele liniei germinative derivate din acesta au loc sinaptizări de cromozomi omologi în diviziunea meiotică, sinaptizări care sînt

Scanned with OKEN Scanner

urmate fie de interschimb de cromozomi întregi, fie de fragmente de cromozom prin *crossing over*;

(b) recombinarea de *situs*; constă din transfer de fragmente cromozomale multigenice, gene sau fragmente de gene de la un cromozom la altul, mediat de elemente transpozabile; acest transfer nu este obligator reciproc, nu este condiționat de omologia dintre cromozomul donor și cel acceptor, poate avea loc în același cromozom de la un *locus* la altul și este condiționat doar de omologia de *situs* de inserție, format din 6 pînă la 8 perechi nucleotidice. Recombinarea de *situs* cromozomal este caracteristică elementelor transpozabile și provirusurilor. Orice mobilizare a uneia din cele două formațiuni produce în noul loc de inserție, ca și în cel din care s-a mobilizat, modificarea distanțelor dintre gene și schimbarea secvenței nucleotidice (fig. 2). Respectivele schimbări, deși recombinaționale, sînt frecvent considerate și mutaționale. Ele constau din deleții, inserții, translocații, transpoziții, activări și inactivări genice stabile.

Numărul însemnat de mare de elemente transpozabile, cantitativ mai mare sau egal cu cantitatea de ADN transcriptibil, indică rolul lor deosebit în rearanjamente cromozomale.

În prezent, se întîlnește, frecvent, în literatura de specialitate, afirmația că genomii celulari și implicit genotipurile organismelor superioare nu au acea mare stabilitate ontogenică în care se credea; genomii celulari sînt sedii de noi remanieri genice promovate și mediate de aceste gene mobilizabile *(movable genes)*, care efectuează o veritabilă prelucrare genomică, cu răsunet asupra expresiei genice în diferite etape ontogenice.

Evenimentele mutațional-recombinate, pe lîngă implicațiile fiziologice, sînt la originea întregii patologii genetice; ele generează alele patologice, care determină proteine hipofuncționale sau sînt complet inactivate, produc aberații cromozomale majore cu sindroame genetice bine precizate, cu modificări fenotipice drastice, exprimate perinatal și, în general, exacerbate cu vîrsta.

Aceste entități clinice, deși aparțin pediatriei, prin leziunile moleculare evidente au permis descoperirea de mecanisme cu răsunet și în patologia medicală, fapt care va fi subliniat în continuare. De exemplu, enzima hipoxantinin-guanin-fosforibozil-transferaza (HGPRT) este fiziologic implicată în refacerea guanozin-5'-fosfatului, nucleotid de importanță vitală pentru sintezele de ADN și ARN, angajat și în sinteza proteinelor ca GTP, cît și în alte funcții. Mutațiile genei HGPRT (genă X-lincată) produse în exonul care codifică *situs*-ul activ al enzimei, au ca efect inactivarea totală a acesteia. Gena mutantă (alela patologică) codifică o proteină care păstrează specificitatea antigenică a enzimei, dar nu mai are activitate transferazică. Alela patologică, transmisă la un descendent băiat produce sindromul grav Lesch-Nyhan, caracterizat prin coreoatetoză, automutilări, spasticitate, hiperuricemie, hiperuricurie, litiază urinară. Alte alele patologice ale genei HGPRT, mult mai frecvente decît cea de tip Leach-Nyhan, produc schimbări cantitative ale activității enzimatice, cu scăderea acesteia pînă la 1% față de nivelul normal. Mutațiile respective realizează un deficit parțial, manifestat prin slabă hiperuricemie, hiperuricurie inconstantă, ar-

Scanned with OKEN Scanner

trite reumatoide, litiază urinară, iar simptomele apar mai tîrziu în dezvoltare, la vîrsta adultului, după 10—15 ani de *stress*-uri alimentare și alte influențe ale mediului. Astfel de mutații, corespunzătoare unui deficit metabolic, parțial compensat de vîrstă și mediu nutritiv adecvat, sînt de mare importanță pentru clinica medicală deoarece contribuie major la înțelegerea predispoziției. Manifestările lor sînt incipient nezgomotoase, vizează porțiuni din proteină participante secundar în activitatea specifică și, ca urmare, pot fi numite mutații „subtile" (Prokop și Kivirikko).

Mecanisme moleculare ale predispoziției; sistemul HLA și bolile comune, supergene și complexitatea genelor de colagen

Este cunoscut că obiectul prioritar al patologiei medicale îl constituie bolile comune, adică bolile care au o incidență de cel puțin 0,1% în populația generală. Majoritatea bolilor comune interesează, în patogenia lor, caractere de mare complexitate structurală, în al căror determinism genetic intervin mai multe gene, motiv pentru care sînt denumite caractere poligenice. Investigațiile de statistică genetică semiempirică au indicat participarea unei componente genetice în numeroase boli comune. Nici unul din studiile statistice nu a avut însă posibilitatea de a defini sau sugera natura alterării moleculare, care se află la originea componentei genetice apriorice instalării stării de boală.

Investigația moleculară a alterărilor genetice în bolile comune a început odată cu stabilirea relațiilor dintre antigenele de histocompatibilitate determinate de sistemul genetic HLA, cît și cu investigațiile sindroamelor polimorfe în care sînt implicate genele de colagen sau gene ale unor căi metabolice complexe, cu alterări comune ale fenotipului molecular.

Sistemul HLA și bolile comune. O regiune genetică situată în autozomul 6, ca întindere moleculară cel puțin egală cu genomul de *E. coli* (aproximativ 3 500 kb), cuprinde genele care determină antigenele de histocompatibilitate (HLA — de la *human leucocyte antigen*). Antigenele HLA sînt glicoproteine integrale de membrană, prezente la toate celulele nucleate și la plachetele sanguine (nu se găsesc la hematii). Investigații imunologice complexe, îmbinate cu analize biochimice de mare finețe și analize genetice, au pus în evidență cinci clase de antigene, denumite HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D și HLA-DR. Fiecărei clase îi corespunde cîte un *locus* genic din regiunea HLA. Antigenele claselor HLA-A, -B și -C sînt compuse dintr-un lanț polipeptidic greu (de 44 000 daltoni), purtător al determinantului antigenic specific de clasă și un lanț polipeptidic ușor, de 11 600 daltoni, invariabil antigenic. Lanțurile grele sînt codificate de genele HLA, iar lanțul ușor, identic cu α_2-microglobulina serică, este codificat de o genă din autozomul 15.

Molecula antigenelor HLA-DR este formată tot din două lanțuri polipeptidice, α și β, inegale ca mărime (fig. 4), ambele au o regiune carboxiterminală intracitoplasmatică, o regiune hidrofobă care străbate bistratul lipidic și o regiune mai mare, care intră în glicocalixul de suprafață celulară. Ambele lanțuri HLA-DR au determinanți genetici polimorfi și își au genele HLA-DR corespunzătoare în regiunea HLA.

Scanned with OKEN Scanner

Structura antigenelor HLA-D nu este încă precizată. Variabilitatea alotipică a antigenelor HLA este foarte mare, descriindu-se 20 de alotipuri pentru HLA-A, 42 pentru HLA-B, 8 pentru HLA-C, 12 pentru HLA-D şi 10 pentru HLA-DR. Orice alotip din fiecare clasă corespunde la cîte o alelă diferită, aşa că *locus*-urile genice pot fi ocupate

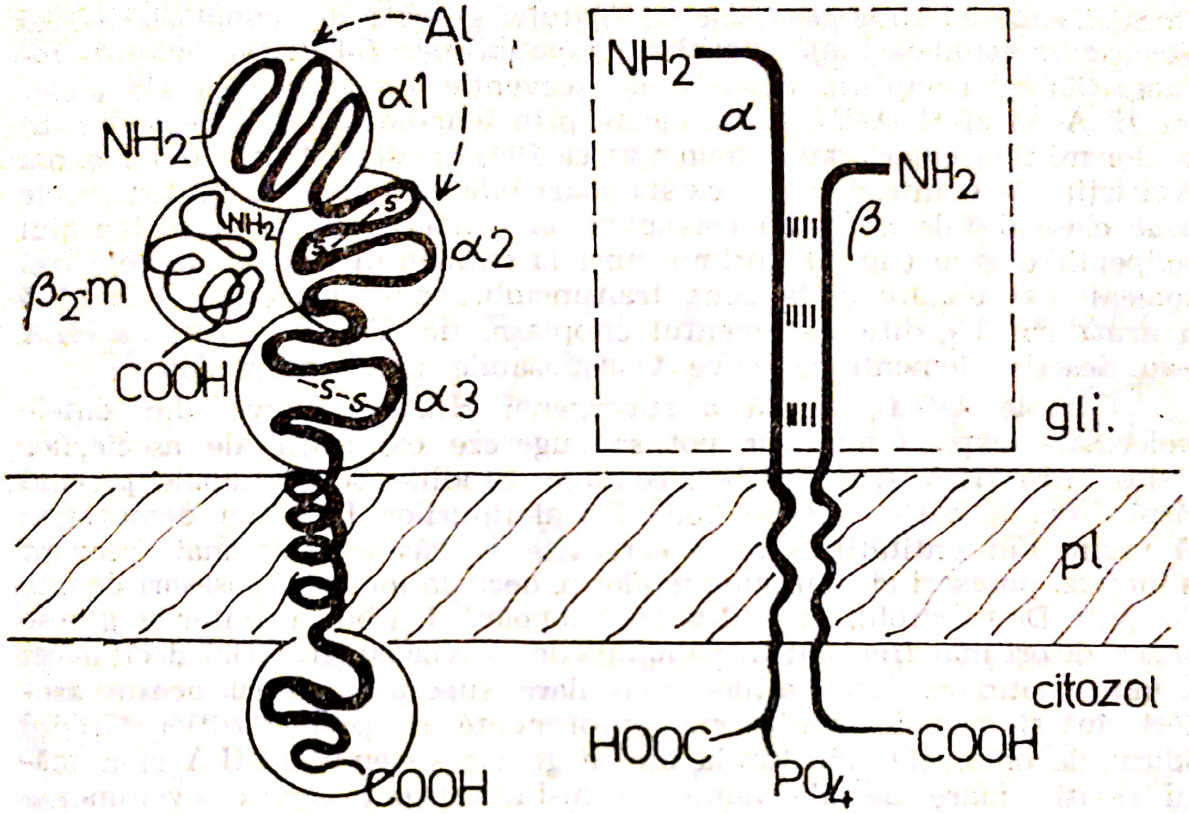


Fig. 4. — Structura moleculară a antigenelor HLA-A, -B sau -C (stînga) şi a antigenului HLA-DR (dreapta), raporturile cu membrana plasmatică [după Crumpton şi colab. (1984) cu simplificări]. Al = determinanţii antigenici alotipici. α 1—3 = domenii ale porţiunii exocelulare proeminente în glicocalix (gli). α_2-m = α_2-microglobulina, legată de structura antigenului; pl = plasmalemă. Inserţia în membrana plasmatică cu un segment hidrofob elicoid şi o porţiune intracitoplasmatică globulară. HLA-DR se inseră în membrană cu ambele polipeptide α şi β.

individual de una sau alta din alelele corespunzătoare la diferite alotipuri. Deoarece *locus*-urile genice ale claselor se găsesc lincate în regiunea genetică HLA, iar alelele sînt în combinaţii relativ aleatoare la indivizi diferiţi, fie *HLA-A1 · HLA-B8 · HLA-Cw2 · HLA-D4 · · HLA-DR3*, fie *HLA-A3 · HLA-B7 · HLA-Cw3 · HLA-Dw4 · · HLA-DR5* etc., atunci se poate deduce polimorfismul genetic fantastic, care poate fi găsit în populaţia umană. Numai cele cinci clase de alotipuri, prin combinaţii diferite ale alelelor, pot da un număr de configuraţii artigenice individuale mai mare de 3×10^8. Cum antigenele HLA sînt constitutive (sînt sintetizate în celule în permanenţă şi sînt prezente totdeauna în structura plasmalemei) atunci numai regiunea genetică HLA poate realiza 3×10^8 tipuri constituţionale umane diferite.

Scanned with OKEN Scanner

Potențialul diversității genetice a regiunii HLA crește considerabil dacă se subliniază că, tot în această regiune, se mai găsesc lincate genele Ir *(immune response)*, implicate în controlul răspunsului imun celular, genele C2, C4 și C6, codificatoare ale factorilor corespunzători din seria complementului. Deoarece întreaga regiune este transmisă în grup de-a lungul generațiilor, ea mai este considerată ca o macrounitate de lincaj, denumită supergenă, iar agregatului genic i se atribuie termenul generic de complex major de histocompatibilitate (MHC — *major histocompatibility complex*). Studiile de secvențiere nucleotidică ale alelelor HLA-A2 și HLA-B7, multiplicate prin tehnologia ADN recombinant și clonare moleculară, au demonstrat că fiecare este formată din 7 exoni despărțiți de 6 introni și că există mari omologii structurale între cele două clase de alele. Exonii corespund la următoarele zone ale lanțului polipeptidic greu (fig. 4) : primii cinci la segmentul semnal, la cele trei domenii exocelulare și la zona transmembranală ; parte din exonul 5 și următorii 2 codifică segmentul citoplasmatic. Tot în supergena HLA s-au descris elemente genetice transpozabile din familia Alu.

Complexitatea enormă a supergenei HLA și cîteva din datele moleculare expuse mai sus pot să sugereze explicații ale asocierilor găsite între HLA și unele boli comune. Studiile populaționale privind răspîndirea a peste 100 de boli și a alotipurilor HLA au demonstrat că multe din entitățile clinice cercetate se găsesc mult mai frecvent la indivizi posesori ai unui anume alotip, decît la indivizii posesori de alte alotipuri. De exemplu, spondilita anchilopoietică și boala Reiter se găsesc de zeci de ori mai frecvent în populația de indivizi cu HLA-B27 decît la cei cu alte alotipuri. Explicațiile moleculare sugerate pentru aceste asocieri sînt și primele analize mai aprofundate ale predispoziției. Gradul ridicat de omologie structurală dintre genele sistemului HLA și numărul relativ mare de alternanțe exoni-introni pot genera evenimente mutațional recombinate mai favorizate în cazul unui alotip dat. Remanierile rezultate pot avea răsunet mutațional și asupra celorlalte gene din regiune. Adiacențele cu genele Ir ar putea explica asocierile HLA cu stările de boală prin faptul că unele alotipuri ar avea lincate alele Ir care determină niveluri scăzute de răspuns imun. De altfel, multe din bolile care manifestă asocieri amplificate cu alotipuri HLA au implicate în patogenia lor mecanisme autoimune sau infecții virale cronice ; demonstrarea lincajului genetic HLA-Ir și la om sugerează că rezultatele imunologice și cele ale investigațiilor virale nu sînt aleatoare.

Sindroamele polimorfe ale bolilor ereditare de colagen și bolile comune. Multe din bolile comune implică țesutul conjunctiv, cît și celelalte componente ale matricii exocelulare. Deși datele structurale biochimice asupra numeroaselor componente ale matricii exocelulare sînt avansate, determinismul genetic este mai puțin cunoscut. Totuși, sînt precizate date genetice și moleculare ale colagenelor demne de luat în seamă în acest context al bolilor comune. Dintre componentele matricii exocelulare, colagenele, cele mai abundente proteine din organism (25% din totalul de proteine), sînt constituente majore ale țesuturilor vizate în reumatisme, arterioscleroză, cardiopatii ischemice sau constituie parte importantă în reacțiile locale ale parenchimelor afectate cronic (hepa-

Scanned with OKEN Scanner

tic, renal, muscular). Ca și în cazul sistemului HLA, complexitatea și diversitatea colagenelor este mare.

Colagenele sînt glicoproteine fibroase și au ca structură comună o moleculă fibrilară formată din trei lanțuri polipeptidice înfășurate într-un triplu elicoid de dreapta (fig. 5). Sînt descrise șapte lanțuri polipeptidice genetic distincte de colagen ; acestea se asociază cîte trei, fie de același fel, fie unul cu două din feluri diferite și formează peste

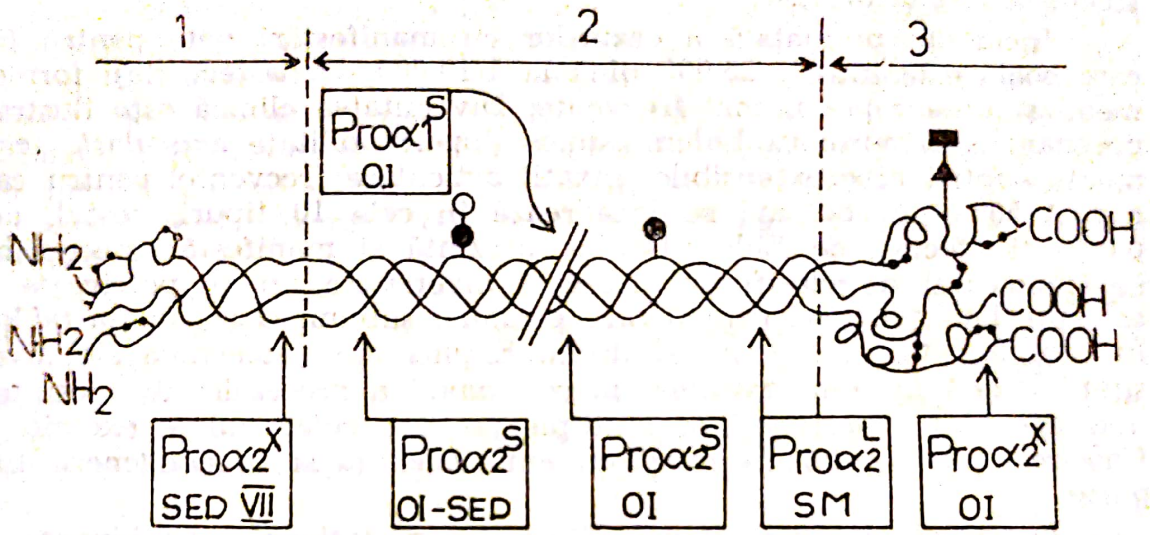


Fig. 5. — Ilustrarea grafică a unei molecule de procolagen tip I după Prokop și Kivirikko (1984) ; 1 și 3 = segmentele de extensie ; 2 = segmentul central trielicoid, care va forma molecula matură de colagen. (●) = resturi de galactoză ; (o) = glucoză) ; (▲) = N-acetil glucozamină ; (▬) = manoză. Săgețile indică nivelurile din moleculă unde sînt alterări genetice în osteogeneza imperfectă (OI), sindromul Ehlers-Danlos (SED) și sindromul Marfan (SM). S = scurtare de lanț. L = alungire de lanț ; X = schimbare mutațională în segmentele de extensie.

9 tipuri identificate, deși, teoretic, combinarea celor 7 lanțuri, luate cîte trei, ar putea da peste 100 de tipuri diferite. Lanțurile sînt notate cu α, iar tipurile cu cifre romane. Tipul I de colagen cu formula $[\alpha 1(I)]_2\,\alpha 2(I)$, constituie 90% din fibrele țesutului conjunctiv ; restul de 10% cuprinde celelalte tipuri găsite fie asociate tipului I, fie constituente majore ale unor structuri particulare (cartilaje, meniscuri, *laminae* bazale). Tipul IV de colagen, predominant în membranele bazale, nu are o structură mai ales fibrilară.

Genele pentru lanțurile polipeptidice de colagen, spre deosebire de genele HLA, nu se găsesc lincate în același cromozom și, ca urmare, nu realizează o supergenă. Lanțurile polipeptidice se sintetizează întîi ca procolagene α și, în consecință, genele corespunzătoare sînt numite proα. Astfel, gena proα1(I) este situată în brațul lung al autozomului 17, gena proα2(I) se află în brațul lung al autozomului 7, ca și gena proα1(IV). Pentru celelalte gene colagenice nu s-au descris încă localizări cromozomale.

Bolile genetice de colagen cunoscute pînă în prezent se grupează descriptiv în patru clase majore : clasa sindromului *osteogenesis imperfecta*, clasa sindromului Marfan, cea a sindromului Ehlers-Danlos și

Scanned with OKEN Scanner

cea a sindromului Menkes. Au mai fost descrise și alte entități clinice ereditare înrudite celor patru. Contrar celorlalte boli genetice, acestea prezintă o mare diversitate clinică atît în privința gravității, cît și a tabloului simptomatic. Strădania clinicienilor pediatri a permis descrierea a patru tipuri clinice principale de osteogeneză imperfectă, trei forme de boală Marfan, peste 10 tipuri de boală Ehlers-Danlos și variante încă nedefinite de sindrom Menkes (sindromul părului oțelos — *steely-hair syndrome).*

Incidența perinatală a cazurilor cu manifestări nete pentru fiecare boală este între 1/25 000 pînă la 1/10 000 de nașteri, deși formele medii și ușoare pot fi mai frecvente. Diversitatea clinică este ilustrată pregnant de sindromul Ehlers-Danlos (hipermobilitate articulară, tegumente subțiri hiperextensibile, luxații articulare frecvente) pentru care numai 50% din bolnavi se încadrează în cele 10 tipuri, restul, deși par a fi afectați de Ehlers-Danlos, prezintă și manifestări necuprinse în standardul de clasificare. Această diversitate nu se potrivește cu celelalte boli genetice, pentru care pediatrii subliniază constanța tabloului simptomatic al fiecărui sindrom. Explicațiile patogenice ale diversității rezidă în complexitatea impresionantă a proceselor de biosinteză a colagenelor și a funcțiilor multiple pe care colagenul le exercită în finisarea caracterelor începînd cu embriogeneza și organogeneza timpurie.

Progresele în cunoașterea alterărilor mutațional-recombinante nu pot fi înțelese fără o descriere succintă a etapelor de sinteză a colagenelor și a complexului de gene implicate în acestea ; datele mai bine precizate vizează sinteza colagenului tip I. Gena proα1(I) cu cei 52 de exoni și 51 de introni este transcrisă într-un macroprecursor de ARNm la 18 kb. Gena proα2(I) transcrie un macroprecursor de 38 kb. Această diferență, aproape dublă, nu-i furnizată de exoni cu dimensiuni asemănătoare în ambele gene, ci este dată de introni, mult mai lungi la gena proα2(I). Mai mult, semnalele pentru terminarea transcrierii și pentru debutul poliadenilării extremității 3' a precursorilor ARNm sînt de eficiență oscilantă și, ca urmare, rezultă în final, două tipuri de mărime pentru ARNm-18 kb și cel puțin trei tipuri pentru ARNm-38 kb. Procesul de clivaj-joncțiune necesită 51 de etape cu o cădere fantastică a masei moleculare : de la 18 kb la două tipuri moleculare de ARNm proα1(I) matur de 7,9 kb și respectiv 5,9 kb : de la 38 kb la trei tipuri de ARNm proα2(I) matur de 6,2 kb, 5,7 kb și respectiv 5,5 kb. Moleculele mature de ARNm formate în nucleul fibroblastic trec prin porii nucleari în citozol, unde vor fi matrițe pentru sinteza de lanțuri polipeptidice preproα. Un lanț de preprocolagen are un segment extrem N-terminal de 22 de aminoacizi (AA) hidrofobi, un prosegment denumit domeniul N-propeptidic, segmentul central de 1 000 AA și un prosegment C-terminal (domeniul C-propeptidic). Cu excepția domeniilor de extremități, segmentul central are o structură repetitivă de 3 AA, cu formula $(\text{glicină-X-Y})_{333}$, unde X și Y sînt alți AA decît glicina. Există relații structurale între distribuția AA de tip colagenic și structura exonică a genei. Exonii pentru segmentul central sînt de 54 sau de 108 perechi nucleotidice, adică numere divizibile cu trei, iar fiecare segment exonic de ARNm începe cu un codon pentru glicină și sfîr-

Scanned with OKEN Scanner

șește cu un codon pentru AA corespunzător lui Y de mai sus. Succesiunea respectivă pe ansamblul genei indică o mare repetitivitate, omologii intragenice și între diferite segmente de ARNm, ceea ce constituie un potențial important de versatilitate în clivaj-joncțiune cît și în stabilitatea genei.

ARNm matur se atașează, mai întîi, ribozomilor citozolici și sintetizează segmentul *pre* „semnal" hidrofob, lung de 22 AA ; acesta se instilează în membrana reticulului endoplasmic rugos (RER) și atașează ribozomul la fața citozolică a RER, care, cu riboforinele sale, ancorează ribozomul. Sinteza polipeptidului continuă și celelalte segmente pătrund, pe rînd, în lumenul RER, sinteza procolagenului desfășurîndu-se astfel, de fapt, pe ribozomii atașați RER. Lanțurile polipeptidice propulsate în lumenul RER sînt precursoare ; pînă la formarea fibrelor de colagen interstițiale se parcurge o cale metabolică lungă, de prelucrare macromoleculară, formată din două etape, cea intracelulară și cea exocelulară.

Prelucrarea intracelulară are loc la nivelul RER și aparatului Golgi și constă din mai multe modificări, desfășurate fie concomitent, fie succesiv cu procesul de traducere. Modificările constau din : (a) scindarea segmentului hidrofob N-terminal ; (b) hidroxilarea prolinei din pozițiile Y și a lizinei, cu formarea de derivați hidroxilați, 4-hidroxiprolina și δ-hidroxilizină, cît și hidroxilarea prolinei din pozițiile X și producerea de 3-hidroxiprolină : (c) glicolizarea lanțurilor prin adiție de glucoză și galactoză la resturi hidroxilizil, cît și legarea de catene oligozaharidice bogate în manoză la propeptidul C ; (d) asocierea lanțurilor procolagenice în molecule tricatenare de procolagen, proces controlat de segmentele terminale N- și C-propeptidice ; (e) formarea de punți disulfidice intracatenare și intercatenare la nivelul propeptidelor C-terminale, cu finisarea mai strînsă a trielicoidului de segment central ; (f) cuprinderea procolagenelor în vezicule de transport printr-un proces de înmugurire a RE și aparatului Golgi ; (g) fuziunea veziculelor de transport cu plasmalena și exocitoza procolagenică ; secreția procolagenelor (exocitoza) în spațiul exocelular, unde se continuă maturarea în etapa exocelulară.

Etapă exofibroblastică, o succesiune de alte modificări, constă din : (h) secționarea propeptidelor de extensie prin acțiunea a două enzime diferite, N-procolagenproteinaza și respectiv C-procolagenproteinaza și formarea de molecule de tropocolagen ; (i) autoasamblarea tropocolagenelor în fibrile de colagen, lungă de mai mulți microni și cu un diametru de 100—3 000 Å ; (j) formarea de derivați aldehidici din resturile lizil și hidroxilizil (alizina și respectiv hidroxializina) sub acțiunea unei liziloxidaze cuprudependente ; (k) stabilirea de legături transverse eteroxid intrafibrilare și interfibrilare, cu formarea de fibre de colagen.

În cele două etape posttraductoare de prelucrare a lanțurilor polipeptidice, lungimea lor inițială se reduce cu 1/3, peste 100 AA din fiecare lanț sînt modificați, iar reacțiile sînt catalizate de cel puțin 8 enzime specifice pentru colagen și mai multe enzime nespecifice, dar importante în maturarea colagenului. Toate enzimele sînt codificate de gene separate, care, la rîndul lor, sînt implicate în formarea colagene-

Scanned with OKEN Scanner

lor, ca produs sau caracter genetic complex poligenic. Ansamblul de enzime, prin modificările catalizate, asigură corectitudinea a două procese de autoasamblare ; unul intracelular, cînd se formează moleculele trielicoide de procolagen ; altul, exocelular, cînd se produce edificarea fibrilelor de colagen și a fibrelor plurimicrometrice.

Sintezele colagenelor și ale altor componente ale matricii exocelulare încep de foarte timpuriu în embriogeneză. În toate fazele dezvoltării, dar mai ales în cea timpurie, acestor componente li se atribuie funcții determinante pentru : distribuirea celulelor parenchimatoase și asigurarea formei de organ ; prin interacțiuni cu glicocalixul plasmalemei, cu fibronectina și, prin intermediul lor, cu citoscheletul, intervin în polarizarea celulelor în raport cu funcțiile și cu structura anatomică; activitățile celulelor interstițiale (fibroblastelor) asigură mărimea diferitelor organe și sisteme, iar ansamblul genelor de colagen și al celorlalte gene codificatoare ale matricii exocelulare determină gradul de întindere a teritoriilor vasculare, asigură căile și distanțele migrărilor celulare și, în ultimă instanță, talia și forma holoorganismului.

Diversitatea genelor implicate în producerea colagenelor, complexitatea structurală a fiecărei gene și implicațiile funcționale multiple ale țesutului conjunctiv se reflectă și în eterogenitatea fiecărui sindrom genetic de colagen. Pentru determinarea leziunilor moleculare ale genelor de colagen, s-au utilizat preparate de gene obținute din culturi de fibroblaste derivate din biopsii de la bolnavi și din amplificări *in vitro* prin clonări moleculare, realizate de tehnologia ADN recombinant.

Leziunile moleculare studiate se clasifică în următoarele categorii : mutații ale genelor de colagen ; alterări ale genelor pentru enzimele de prelucrare a colagenelor ; mutații în gene producătoare de factori implicați nespecific în morfopoieza colagenului. Alterări mutaționale în genele colagenice (fig. 5): inserție de segment genetic la extremitatea genei proα2(I) corespunzătoare extremității C-terminale a procolagenului alfa, ceea ce a dus la alungirea polipeptidului (sindromul Marfan) ; mutații în genele proα1(III), urmate de descreșterea colagenului tip III (sindromul Ehlers-Danlos) ; deleția centrală a 0,5 kb a genei proα1(I), găsită în tipul II, cel mai grav, de osteogeneză imperfectă ; deleții mici ale genei proα2(I), la extremitatea codificatoare a N-propeptidului, cît și inactivarea totală a aceleiași gene, s-au descris în același sindrom ; schimbări mutaționale producătoare de alele codificatoare de lanțuri de procolagen cu migrare electroforetică lentă și cu solubilitate schimbată ; alele defecte în segmentele genice codificatoare ale propeptidelor N- și C-terminale, care dau asamblare intracelulară imperfectă și scad secreția colagenică. Alterări ale genelor producătoare de enzime de prelucrare colagenică : inactivare parțială a lizilhidroxilazei și scăderea hidroxilării lizinei (sindromul Ehlers-Danlos) ; creșterea încărcării cu manoză, prin modificări ale genei de manozidază din aparatul Golgi; alterări ale genelor de proteinaze colagenice N- și C-terminale. Alterări ale genelor producătoare de factori implicați colateral : perturbări ereditare în metabolismul cuprului cu scăderea cuprului seric și creșterea marcată a concentrației de cupru celular (sindromul Menkes și/sau sindromul Ehlers-Danlos tip IX) : creșterea concentratiei intracelulare de

Scanned with OKEN Scanner

metalotioneină (o proteină fixatoare de cationi). Aceste schimbări influențează liziloxidaza cuprudependentă și, implicit, modifică distribuția legăturilor transverse de stabilizare a fibrelor de colagen. În figura 5, sînt ilustrate sediile proteinice ale alterărilor din cîteva tipuri ale sindroamelor de colagen.

Caracteristici ale structurilor genice complexe care predispun la mutații genice eterogene, din care unele se reflectă lent în modificări ale fenotipului. Predispoziția.

Atît supergena HLA, cît și genele colagenice prezintă cîteva trăsături predispozante la erori mutaționale și de expresie genică : (1) Nivelul ridicat de omologii intragenice între diferiții exoni, care cresc susceptibilitatea la evenimente recombinante ; (2) Numărul mare de exoni și introni capabili să prezinte oscilații ale ordinei de joncțiune în *splicing*-ul de prelucrare a ARNm ; (3) Secvențele „semnal" de terminare a transcrierii, cu eficiență scăzută ; (4) Omologii importante intragenice atît la genele HLA, cît și la genele colagenice, predispozante pentru alterări recombinative ; (5) Bogăția de introni cu secvențe asemănătoare elementelor transpozabile ; (6) Implicația produselor lor fenotipice (aloantigene, colagene) în structura constitutivă a majorității țesuturilor, organelor și sistemelor ; (7) Conexiunile lor directe și/sau indirecte cu răspunsul imun umoral și celular și, implicit, cu *stress*-urile imunologice ; genele HLA sînt direct lincate cu gene de reglare a răspunsului imun celular, genele colagenice contribuie esențial la alcătuirea spațiilor exocelulare, în care se petrec reacțiile imune.

Variația în intensitate de exprimare fenotipică a alterărilor genice de colagen generatoare a marii diversități clinice caracteristice sindroamelor de colagen, permite interpretări care sugerează explicații, fie pentru fiziologia aptitudinii, fie pentru predispoziția la boli comune. De exemplu, aptitudinile de performanță sportivă pot avea explicații genetice. Mutații genice de întindere mică în genele de colagen pot fi la originea mobilităților articulare mai ample, la inserții ligamentare și de tendoane la distanțe care asigură o forță mai mare de tracțiune și de împingere în sistemele de pîrghii ale sistemului locomotor. Astfel de trăsături, observate intuitiv de selecționeri, dau individualități apte pentru discipline sportive diverse ca gimnastica, fotbalul sau discipline artistice care includ dansul. De exemplu, s-a observat că forme ușoare de sindrom Ehlers-Danlos se găsesc, frecvent, la dansatorii de circ, executanți de mișcări ample, surprinzătoare sau au laxități articulare care permit luxații produse și reduse voluntar ; aceste mobilități nu sînt numai de excepție, ci sînt imposibil de a fi realizate de oricine, oricît de lungi antrenamente educative s-ar efectua.

Predispoziția la bolile comune este interpretată prin modelul explicativ al deficitelor mutaționale parțiale compensate, formulat de Antohi (1981) și/sau prin modelul explicativ al mutațiilor subtile, formulat de Prokop și Kivirikko (1984). Mutații de mică întindere în segmente genice, care codifică subdomenii proteinice neimplicate în *situs*-urile

Scanned with OKEN Scanner

majore ale activității specifice, dau numai deficite cantitative, compensate în condiții de nesolicitare ecologică. Astfel de mutații, greu decelabile în prezent, sînt subtile față de complexitatea caracterelor în care sînt implicate proteinele vizate (căi metabolice multienzimatice cu convergențe în formarea de produși comuni, colagene, receptori de membrană, antigene HLA) și pot fi considerate neutre (nu dau nici avantaje nici dezavantaje organismului posesor). Neutralitatea lor este, totuși, relativă, deoarece astfel de mutații fac proteinele interesate mai puțin capabile să mențină un nivel funcțional normal pe perioade lungi, de 30—40 de ani, încărcați de confruntări cu diverse *stress*-uri : alimentare, de temperatură (ierni grele), de umiditate, de eforturi fizice sau psihice îndelungate, de infecții repetate. Exprimarea lor fenotipică este variabilă, datorită configurației poligenice a caracterului complex interesat, deficitului minor și, mai ales, dependenței de mediu. De exemplu, mutațiile subtile de colagen, după Prokop și Kivirikko, pot perturba mecanismele care delimitează cantitatea de colagen sintetizată ca răspuns la injurii tisulare. Subiecții posesori ai mutației sînt predispuși la acumulări lente de colagen în vasele sanguine, ca un rezultat al injuriilor inerente cumulate de-a lungul zecilor de ani, ducînd la arterioscleroză. Astfel, predispoziția dobîndește un conținut ; predispoziția poate fi definită ca o stare potențială de îmbolnăvire, generată de mutații cu deficite parțiale compensate, mutații subtile, a căror exprimare patologică este variabilă, tardivă în ontogeneză și dependentă de factori de mediu intern și extern, în general denumiți factori de risc.

Caracteristicile genomului uman și ale genomului de mamifer, în general, prin structura introno-exonică a genelor transcriptibile, prin cantitatea considerabilă de elemente transpozabile și segmente asemănătoare provirusurilor, promotoare de prelucrări genomice care remaniază fondul genetic, predispun materialul genetic la evenimente mutațional-recombinante. De exemplu, trecerea unui segment genetic bacterian (regiunea genetică lac, codificatoare a enzimelor de metabolizare a lactozei) prin mediul intracelular al unei celule de mamifer, are drept consecință numeroase schimbări mutaționale ale respectivei regiuni : deleții, inserții, inversii plurinucleotidice.

Concluzii. 1. Aparatul genetic uman este format dintr-o cantitate mică de ADN transcriptibil, care alcătuiește genele de codificare a proteinelor și o mare cantitate de ADN netranscriptibil, peste 90% din totalul de ADN, format din segmente repetitive organizatoare, elemente transpozabile și provirusuri.

2. Genele transcriptibile umane, producătoare de proteine, sînt discontinue, formate din segmente traductibile, exoni, despărțite de segmente netraductibile, introni. Structura discontinuă este compensată de un mecanism posttranscripțional de clivaj-joncțiune care stabilește coliniaritatea ARNm cu lanțul polipeptidic corespunzător.

3. Mutația și recombinarea au mecanisme comune de producere ; evenimentele mutațional-recombinante asigură funcția de variabilitate îndeplinită de aparatul genetic și se află la originea alterărilor generatoare de alele patologice.

Scanned with OKEN Scanner

4. Genomul este dotat cu formațiuni moleculare, care promovează evenimente mutațional-recombinante ; acestea sînt elementele transpozabile și segmente asemănătoare provirusurilor.

5. Deficitele parțiale compensate, concomitente cu mutații subtile de exprimare variabilă, lentă și dependentă de mediu, constituie o explicație a predispoziției la boli comune.

Bibliografie selectivă

ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K., WATSON J. D. — Molecular Biology of the Cell, Garland Publishing Inc., New York and London, 1983.

ANTOHI S. — Alterările moleculare ale caracterelor codificate poligenic. Deficitul molecular parțial, în : „Fiziopatologie", vol. I, M. Saragea (sub red.), Editura Academiei R.S.R., 1981.

ANTOHI S., GAVRILĂ L. — Progrese în genetica moleculară, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1981.

BLAKE C. — *Nature*, 1979, *277*, 598—600.

BLAKE C. — *Trends Biochem. Sci.*, 1983, *8*, 11—13.

BYERS P. H., SIEGEL R. C., HOLBROOK K. A., NARAYANAN A. S., BORNSTEIN P., HALL J. G. — *New Eng. J. Med.*, 1980, *303*, 61—65.

BYERS P. H., SIEGEL R. C., PETERSON K. E. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1981, *78*, 7 745—7 749.

BYERS P. H., SHAPIRO J. R., ROWE D. W., DAVID K. E., HOLBROOK K. A. — — *J. Clin. Invest.*, 1983, *71*, 689—697.

BURR B., BURR F. A. — *Trends Biochem. Sci.*, 1983, *8*, 429—431.

CALOS M. P., LEBKOWSKI J. S., BOTCHAN M. R. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1983, *80*, 3015—3019.

CRUMPTON M. J., DAVIES A. A., MICHAEL J. O. — Organization of lymphocyte membrane proteins, în : „Comparative Pathology", T. C. Cheng (sub red.), Plenum Press, New York and London, 1981.

FINNEGAN D. J. — *Nature*, 1981, *292*, 800—801.

FORD-DOOLITTLE W., SAPIENZA C. — *Nature*, 1980, *284*, 601—603.

GRONER B., HYNES N. E. — *Trends Biochem. Sci.*, 1982, *7*, 400—403.

JAGADEESWARAN P., FORGET B. G., WEISSMAN S. M. — *Cell*, 1981, *26*, 141—142.

HARSHEY R. M., BUKHARY A. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1981, *78*, 1090—1094.

HSU S. H., CHAN M. M., BIAS W. B. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1981, *78*, 440—444.

KUMAR A. — Eukaryotic gene expression. Plenum Press, New York and London, 1984.

LEHNINGER A. — Principles of Biochemistry, Worth Publishers Inc., New York, 1982.

LEINWAND L. A., SAEZ L., McNALLY E., NADAL-GIRARD B. — *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.*, 1983, *80*, 3716—3720.

LIAO L. W., ROSENZWEIG B., HIRSH D. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1983, *80*, 3585—3589.

MALLISSEN M., MALISSEN B., JORDAN B. R. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1982, *79*, 893—897.

McKAY R. — *Nature*, 1980, *287*, 188—189.

MILNER-WHITE E. J. — *Trends Biochem. Sci.*, 1984, *9*, 517—519.

O'BRIEN S. J., BONNE T. I., COHEN M., O'CONELL C., NASH W. G. — *Nature*, 1983, *303*, 74—77.

OLD R. W., PRIMROSE S. B. — Principles of Gene Manipulation, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980.
ORGEL L. E., CRICK F. H. C. — *Nature*, 1980, *284*, 604—607.
PANDEY J. P., FUDENBERG H. H. — The HLA supergene and diseases, în: „Comparative Pathology", T. C. Cheng (sub red.), Plenum Press, New York and London, 1984.
PERSSON H., PHILIPSON L. — *Current Topics Microbiol. & Immunol.*, 1982, *97*, 157—203.
POPA L., REPANOVICI R. — Tehnologia DNA recombinant (inginerie genetică), Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1982.
PROKOP D. J., KIVIRIKKO K. I. — *New Engl. J. Med.*, 1984, *311*, 376—386.
RADMAN M. — Phenommenology of inducible mutagenic DNA repair pathway in E. coli SOS repair hypothesis, în: „Molecular and Environmental Aspects of Mutagenesis", Ed. C. C. Thomas, Springfield, Illinois, 1974.
SARAGEA M. — Tratat de fiziopatologie, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti.
STRYER L. — Biochemistry, 2nd Edition, W. H. Freeman & Comp., New York, 1981.
SVEJGAARD A., HAUGE M. — HLA System, Monographs in Human Genetics, Karger, Basel, 1975.
SVEJGAARD A., MORLING N., PLATZ P., RYDER K. P., THOMSEN M. — HLA and disease, în: „Immunology 80", M. Fougereau & J. Dausset (sub red.). Academic Press, New York, 1980.
TEMIN H. M. — *La Recherche*, 1984, *15*, 192—203.
TUDERMAN L., PROKOP D. J. — *Eur. J. Biochem.*, 1982, *125*, 545—556.
WATSON J. D., CRICK F. H. C. — *Nature*, 1953, *171*, 864—867.
ZINKERNAGEL R. M — *Ann. Rev. Microbiol.*, 1979, *33*, 201—213.

Scanned with OKEN Scanner

Cronobiologie, cronopatologie, cronofarmacologie, cronoterapie

GRAZZIELA YVONNE NICOLAU

Cercetarea materiei vii ca funcție de timp a relevat, fără excepție, la nivel celular, în cultură de țesut ori la organismele pluricelulare, inclusiv omul, la diferitele nivele de organizare fiziologică, variații ale funcțiilor studiate. Cu ajutorul procedeelor statistice ale ritmometriei, s-a putut demonstra că o mare parte din variabilitatea înregistrată la nivelul funcțiilor biologice se datorează unei multitudini de oscilații ritmice în domenii de frecvență diferite. Perioadele acestor ritmuri pot varia de la fracțiuni de secundă — ca de exemplu în celula neuronală — ori secunde — ciclurile cardiac și respirator — ori cîteva ore — secreția endocrină pulsatilă (toate în cadrul frecvențelor ultradiene), la perioada de aproximativ 24 de ore, ce caracterizează importantul domeniu al frecvenței circadiene, întîlnit la aproape toate structurile metabolizante și funcțiile fiziologice investigate.

Ritmurile circadiene se suprapun peste variații periodice cu frecvențe mai joase, așa-numitele ritmuri infradiene, cu perioada de aprox. 1 săptămînă (circaseptan), aprox. 30 de zile (circatrigintan) — incluzînd perioada ciclului menstrual — și ritmurile cu perioada de aprox. 1 an — variațiile sezoniere sau ritmurile circanuale.

Variațiile ritmice într-un sistem biologic reflectă numai în parte reacția față de unele periodicități din mediu. Ele sînt, în general, corelate unor răspunsuri periodice fixate, probabil, genetic, deci „endogene", ca de exemplu: ritmul electroencefalografic, pulsul, multe ritmuri circadiene sau ciclul menstrual. Ritmurile biologice sînt, totuși, modulate continuu, modificate și adaptate, „sincronizate", de mediul înconjurător, prin evenimente cu evoluție periodică, în special ciclurile geofizice — ciclul astronomic zi-noapte și succesiunea anotimpurilor.

În domeniul circadian, orarul activitate-repaus sau somn-veghe, regimul de lumină și orele de ingestie a hranei, pot induce răspunsuri

periodice, dar, în general, acești factori servesc mai curînd ca sincronizatori ai ritmurilor endogene, coordonîndu-le evoluția temporală. În situația în care sincronizatorii din mediu apar cu frecvențe neacceptate de organism sau la întîmplare, accidental, ritmul endogen nu va urma acești stimuli externi, desfășurîndu-se „în curs liber" (termen original — *free running*), de obicei cu o frecvență ușor, dar în permanență, diferită de cea a ciclului care îl sincroniza. În acest context, prefixul „circa-" utilizat în denumirea ritmurilor biologice după perioada ce le caracterizează, subliniază tocmai natura lor endogenă. Existența condiției de *free running* diferențiază ritmul biologic endogen de simpla variație de răspuns la periodicitatea unui factor extern.

Recunoașterea importanței factorului timp în biologie și medicină a dus la dezvoltarea unui domeniu, astăzi în plin progres — *cronobiologia* — care furnizează concepte și tehnici pentru înregistrarea și evaluarea cantitativă a proceselor ritmice din sistemele biologice și studierea interacțiilor lor în numeroase tipuri de frecvență. Dacă anatomia și histologia au stabilit structura organismului în spațiu, iar fiziologia și biochimia au adăugat descrierea proceselor fizico-chimice asociate funcțiilor sale, indicînd *unde* și, respectiv, *cum* se produce un anume eveniment biologic, cronobiologia adaugă descrierii dimensiunea temporală, răspunzînd întrebării *cînd* un anume eveniment biologic are loc. Complicata rețea a ritmurilor biologice, ce interacționează și se modulează reciproc alcătuind structura temporală a organismului, adaugă, deci, anatomiei în spațiu o „anatomie în timp".

În țesuturile vii, procesele metabolice și diviziunea celulară nu se desfășoară la întîmplare, ci sînt sincronizate într-un sistem de ritmuri, ce prezintă la subiecții sănătoși o anume interrelație temporală, caracteristică și esențială pentru funcționarea normală a celulei și organului sănătos. Cercetări experimentale au dovedit că în parenchimul hepatic în proliferare, funcțiile metabolice și procesul diviziunii celulare apar în faze diferite ale sistemului circadian. Astfel, la șoarecele imatur încorporarea ^{32}P în fosfolipide și ARN precede cu cîteva ore încorporarea sa în ADN, iar acumularea de ADN precede la rîndul său, tot cu cîteva ore, atingerea valorii maxime a ratei mitozelor ; *peak*-ul glicogenului hepatic apare în momentul cînd încorporarea ^{32}P în acizii nucleici și rata mitozelor sînt relativ scăzute, relevînd faptul că celulele hepatice îndeplinesc fie funcția lor metabolică, fie procesele diviziunii celulare. Această secvență, care s-a descris în forme similare în toate țesuturile mamiferelor, generează binecunoscuta ritmicitate circadiană a ratei mitozelor, observată la majoritatea țesuturilor in proliferare (Scheving, 1981). Ea relevă faptul că la un organism sincronizat ciclității de 24 ore, celulele din fracția de creștere a unui țesut proliferativ trec printr-o anumită stare metabolică, ca, de exemplu, replicarea ADN ori sinteza proteică, la un anumit moment predictat, ce poate fi definit prin relația sa cu orele de sincronizare (de exemplu, pentru animalul de experiență regimul întuneric-lumină).

Scanned with OKEN Scanner

Sincronizarea sistemului circadian celular poate varia totuşi de la organ la organ şi chiar în acelaşi organ între celulele parenchimale şi cele stromale, sau între 2 tipuri diferite de celule parenchimale, ca, de exemplu, celulele α- şi β-pancreatice din insulele Langerhans. O structură temporală a proceselor ritmice urmînd o anume secvenţă, cu diferenţe de sincronizare bine definite, constituie o condiţie esenţială pentru creşterea şi funcţionarea normală a unui ţesut sau organ, şi orice perturbare la acest nivel poate duce, aşa cum s-a demonstrat, la o alterare funcţională, iar dacă perturbarea persistă timp mai îndelungat, posibil la boala organică.

Studiat pe un model experimental potrivit pentru analizarea periodicităţii, organismul uman prezintă variaţii ritmice la nivelul tuturor funcţiilor fiziologice. În investigarea de laborator, ritmuri cu amplitudini înalte în mai multe domenii de frecvenţă apar proeminente la nivelul a numeroşi parametri endocrini (Krieger, 1979 ; Halberg şi

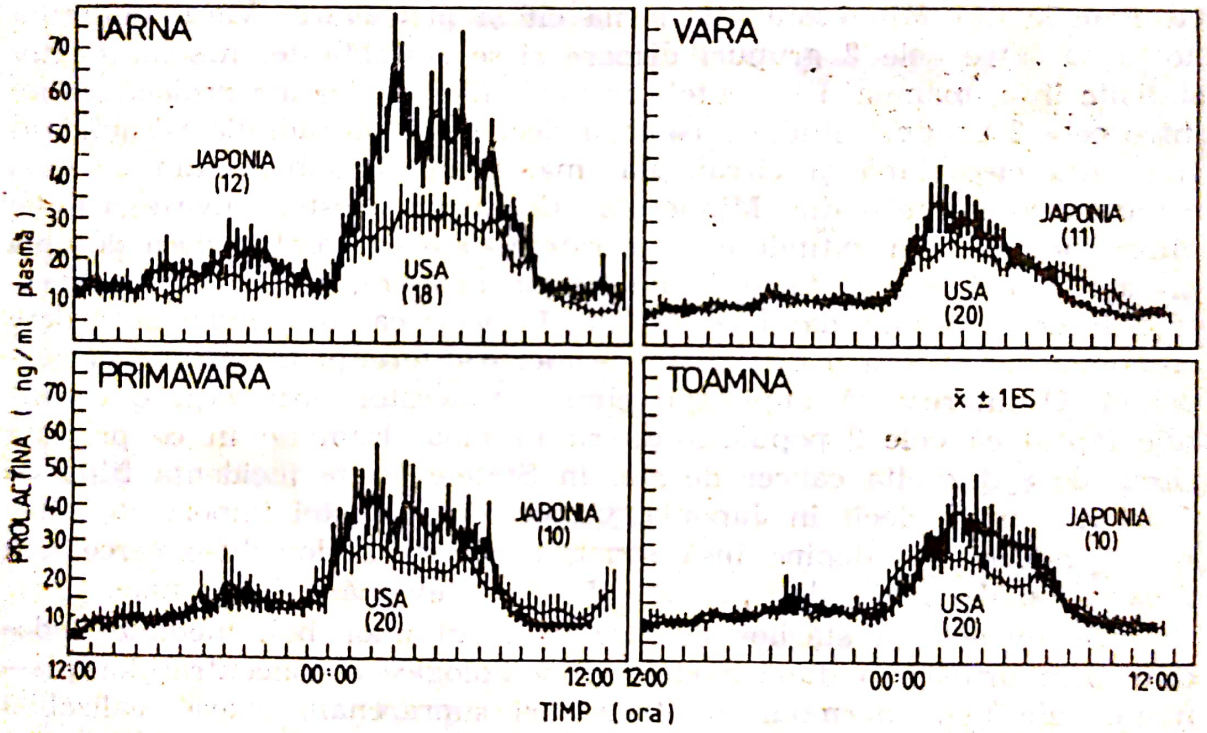


Fig. 6. — Ritmul circadian al prolactinei plasmatice înregistrat în cele 4 anotimpuri ale anului, la femeile din Minnesota — S.U.A., comparativ cu cele din Japonia. În paranteză numărul de cazuri investigate (Haus şi colab., 1980).

colab., 1983 ; Nicolau şi colab., 1985 d), dar au fost înregistrate şi la nivelul unor indici hematologici (Haus şi colab., 1983) şi biochimici (Scheving şi colab., 1977 ; Halberg şi colab., 1983 ; Nicolau şi colab., 1983 b). Recunoaşterea acestor variaţii este esenţială pentru utilizarea corectă în scop diagnostic a determinărilor de laborator în sînge ori urină. Totodată, folosirea parametrilor ritmului (mărimi cu valoare statistică, calculate prin ritmometrie pe baza unui model matematic —

Scanned with OKEN Scanner

curba de cosin optim aproximată seriei de valori înregistrate în cadrul perioadei analizate) : „mesor" (media valorilor), „amplitudine" (jumătatea extinderii modificării ritmice). „acrofază" (momentul apariției valorilor maxime) poate oferi o nouă dimensiune diagnosticului de laborator. Un exemplu de ritm cu amplitudine înaltă este prezentat în fig. 6, care compară concentrațiile plasmatice ale prolactinei la un grup de femei investigate în Minnesota, partea centrală a Statelor Unite, cu cele înregistrate la un grup de femei de aceeași vîrstă, în Fukuoka, Japonia (Haus și colab., 1980). Investigările au fost efectuate paralel, din 20 în 20 de minute pe un interval de 24 ore, repetat în toate cele 4 anotimpuri ale anului. Ambele grupuri au prezentat un ritm circadian al prolactinei înalt semnificativ statistic în toate anotimpurile. Există totuși o diferență semnificativă între cele 2 grupuri, care se manifestă însă numai într-o anumită fază a ciclului circadian, în plus, dependent de o anumită fază a ciclului circanual. Diferența apare numai noaptea, cînd japonezele prezintă valori semnificativ mai mari decît femeile din Minnesota atît iarna cît și primăvara. Vara, diferența nocturnă între cele 2 grupuri dispare și se restabilește, nesemnificativ statistic însă, toamna. Diferențele în variațiile ritmice ale prolactinemiei între cele 2 grupuri studiate constau deci în ampltitudinile ritmului în frecvența circadiană și circanuală, mai mari la femeile din Japonia comparativ cu cele din Minnesota. Concluzia acestor investigări, ce impresionează prin extindere și acuratețe, este elocventă : dacă dozarea prolactinemiei s-ar fi făcut la un singur moment, clasic pentru investigările de laborator, dar incorect ales în acest caz din punct de vedere cronobiologic — ora 8 dimineața — nici o diferență nu ar fi fost surprinsă. O interesantă implicație clinică a acestor observații o constituie faptul că cele 2 populații diferă în mod dramatic în ce privește riscul de a dezvolta cancer de sîn, în Statele Unite incidența fiind de 7 ori mai mare decît în Japonia. Cunoașterea acestei importante diferențe endocrine a depins însă strict, așa cum a dovedit-o cercetarea prezentată, de o abordare cronobiologică a evaluării hormonale.

Recunoașterea stărilor de risc în cazul unor boli mediate endocrin, prin urmărirea după modele cronobiologice a concentrațiilor plasmatice ale unor hormoni hipofizari ori suprarenali, apare realizabilă dacă ținem seama de o serie de rezultate recent apărute în literatură privind anumite forme de cancer, hipertensiunea arterială, unele boli psihice ori înclinația spre alcoolism sau droguri (Hermida-Dominguez și colab., 1982 ; Hermida-Dominguez și Halberg, 1984).

Cercetări efectuate în Institutul de endocrinologie „C. I. Parhon" din București, în colaborare cu Universitatea din Minnesota, au descris recent structurile temporale în frecvența circadiană și circanuală ale funcțiilor endocrine și parametrilor biochimici de importanță clinică, caracterizînd grupe de vîrstă din populația României (Nicolau și colab., 1979, 1982, 1983 b, 1984 a, e, 1985, a, b, c, d ; Lakatua și colab., 1984). Sincronizarea temporală este redată după sistemul internațional de pre-

Scanned with OKEN Scanner

zentare prin acrofaza medie, adică momentul apariţiei valorilor maxime (calculat statistic pe baza curbei de cosin optim adaptată seriei temporale înregistrate) în cazul fiecărei funcţii studiate, cu 95% interval de confidenţă figurat pe diagramă ca bară orizontală, în situaţia în care

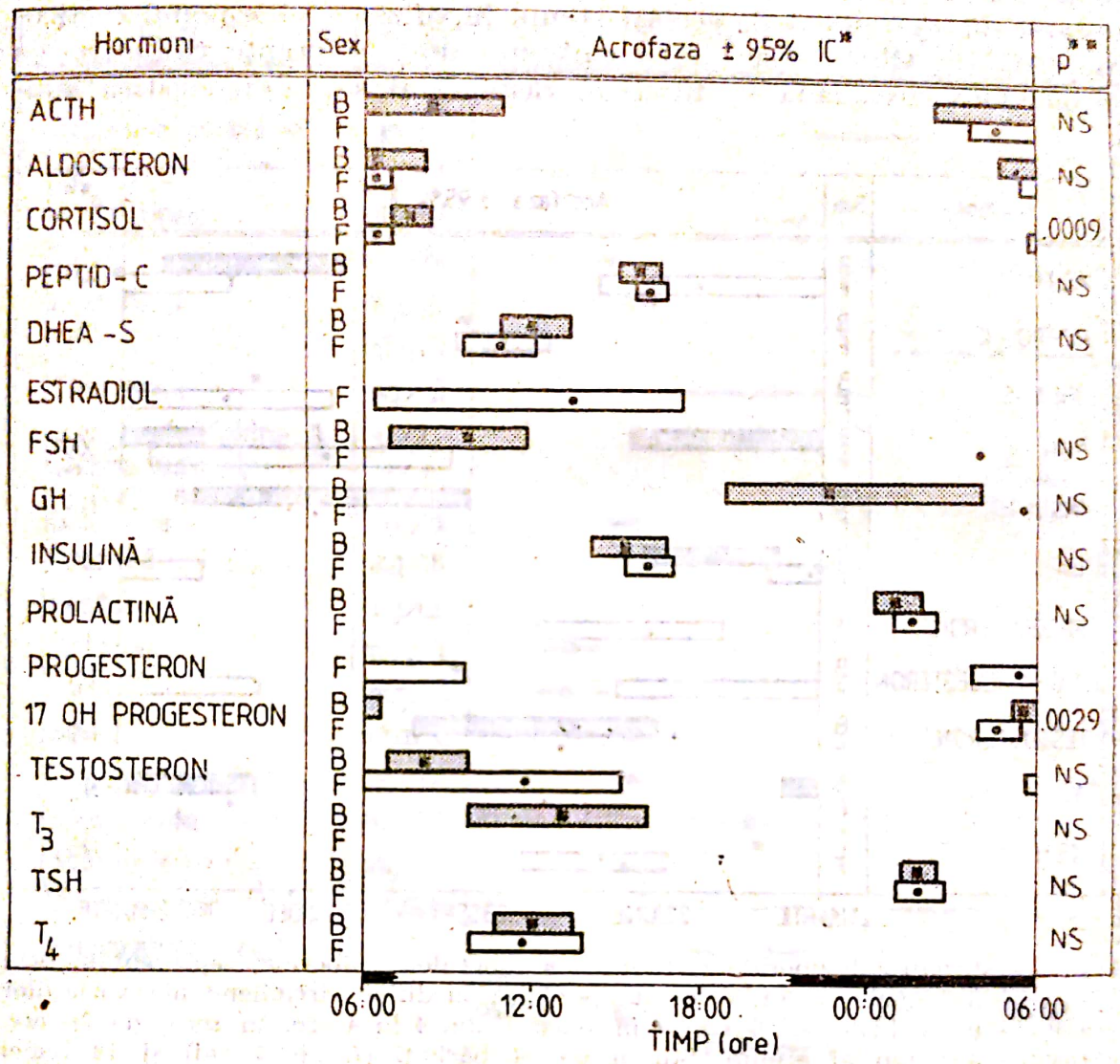


Fig. 7. — Structura temporală circadiană a funcţiilor endocrine reprezentată prin acrofazele circadiene medii ale variaţiilor hormonale în plasmă, urmărite din 4 în 4 ore, în serie de 24 ore, în fiecare anotimp al anului. La calcularea acrofazelor medii au fost utilizate profilele circadiene individuale înregistrate în toate cele 4 anotimpuri ale anului. Studiu pe 14 bărbaţi (73 ± 5 ani) şi 18 femei (77 ± 7 ani). IC* = interval de confidenţă. P** = semnificaţia statistică a diferenţei între sexe după testul Bingham (Nicolau şi colab., 1985 d).

s-a detectat un ritm semnificativ statistic ca fenomen de grup ; în situaţia în care ritmul nu a fost validat statistic la un nivel de semnificaţie mai mare de 95% dar este sugestiv, depăşind nivelul de semnificaţie de 90%, acrofaza este prezentată fără interval de confidenţă. Harta acrofazelor hormonale circadiene (fig. 7) demonstrează diferenţe importante în sincronizarea ritmurilor circadiene ale diferiţilor hor-

Scanned with OKEN Scanner

moni, unii dintre ei secretați chiar de aceeași glandă. Există, de exemplu, o diferență de fază semnificativă între valorile maxime de cortisol, ce apar dimineața și valorile maxime de dehidroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) înregistrate la amiază, ambii hormoni fiind secretați de suprarenală, dependent de același stimul hipofizar — hormonul corticotrop (ACTH). Observația relevă existența unor diferențe calitative cu periodicitate circadiană în tipul de răspuns al suprarenalei la stimu-

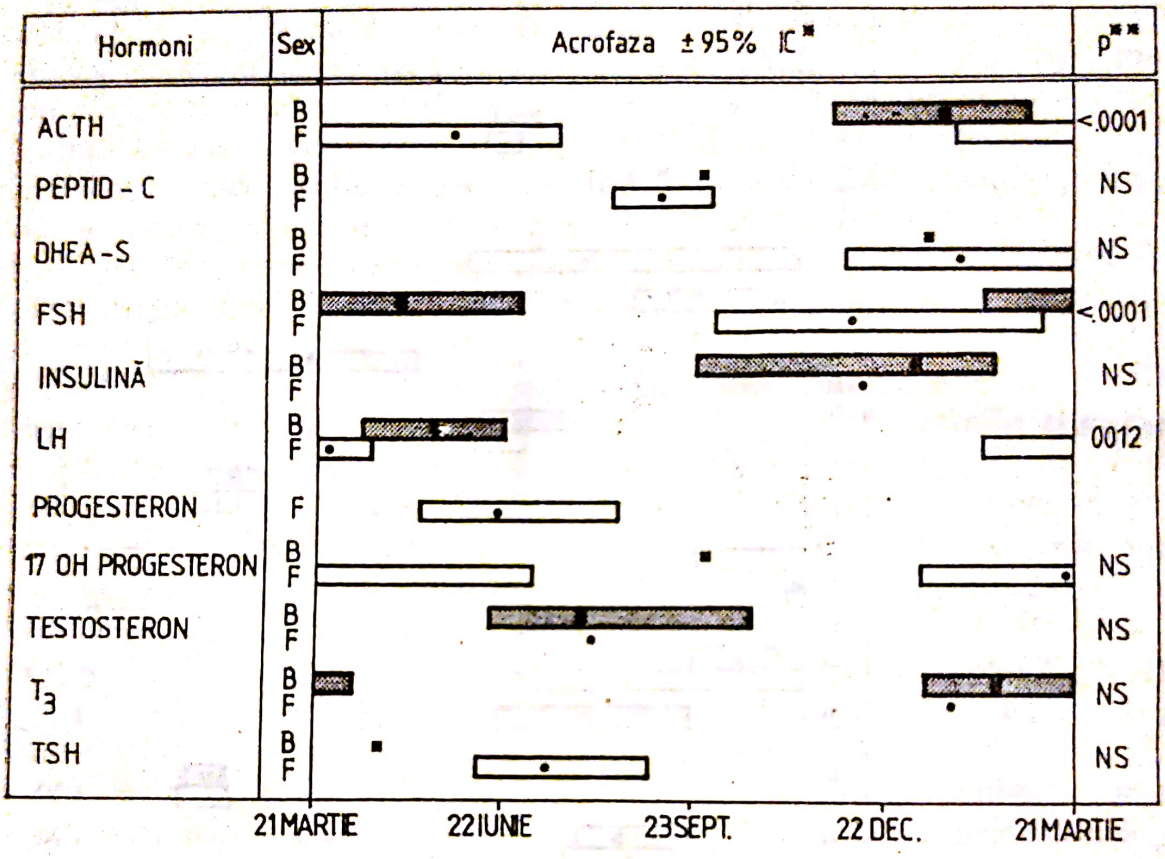


Fig. 8. — Structura temporală circanuală a funcțiilor endocrine, reprezentată prin acrofazele circanuale medii, calculate pe baza mediilor circadiene ale variațiilor hormonale individuale, înregistrate în plasmă din 4 în 4 ore, în serie de 24 ore, în fiecare anotimp al anului. Studiu pe 14 bărbați (73 ± 5 ani) și 18 femei (77 ± 7 ani). IC* = interval de confidență. P** = semnificația statistică a diferenței între sexe după testul Bingham (Nicolau și colab., 1985 d).

larea prin ACTH. Semnalate la diferite nivele, ritmurile de răspuns și susceptibilitate prezintă covîrșitoare implicații clinice în cronoterapie, aspect asupra căruia vom reveni în cursul expunerii. Diferențe de sincronizare apar și la nivelul ritmicității hormonale circanuale, așa cum se poate urmări pe harta acrofazelor hormonale circanuale (fig. 8), elaborată prin investigarea acelorași subiecți urmăriți și în determinarea sincronizării hormonale circadiene.

Structura circadiană a indicilor biochimici (fig. 9), indicînd secvența temporală normală a proceselor metabolice din organismul uman, relevă pentru fiecare ritm o sincronizare proprie atît în raport cu

principalii sincronizatori externi (orarul activitate-repaus și orele de masă), cît și în raport cu celelalte ritmuri circadiene ale organismului.

Rezultate înregistrate în Minnesota au stabilit relațiile de fază în cadrul structurii circadiene a elementelor figurate ale sîngelui (fig. 10).

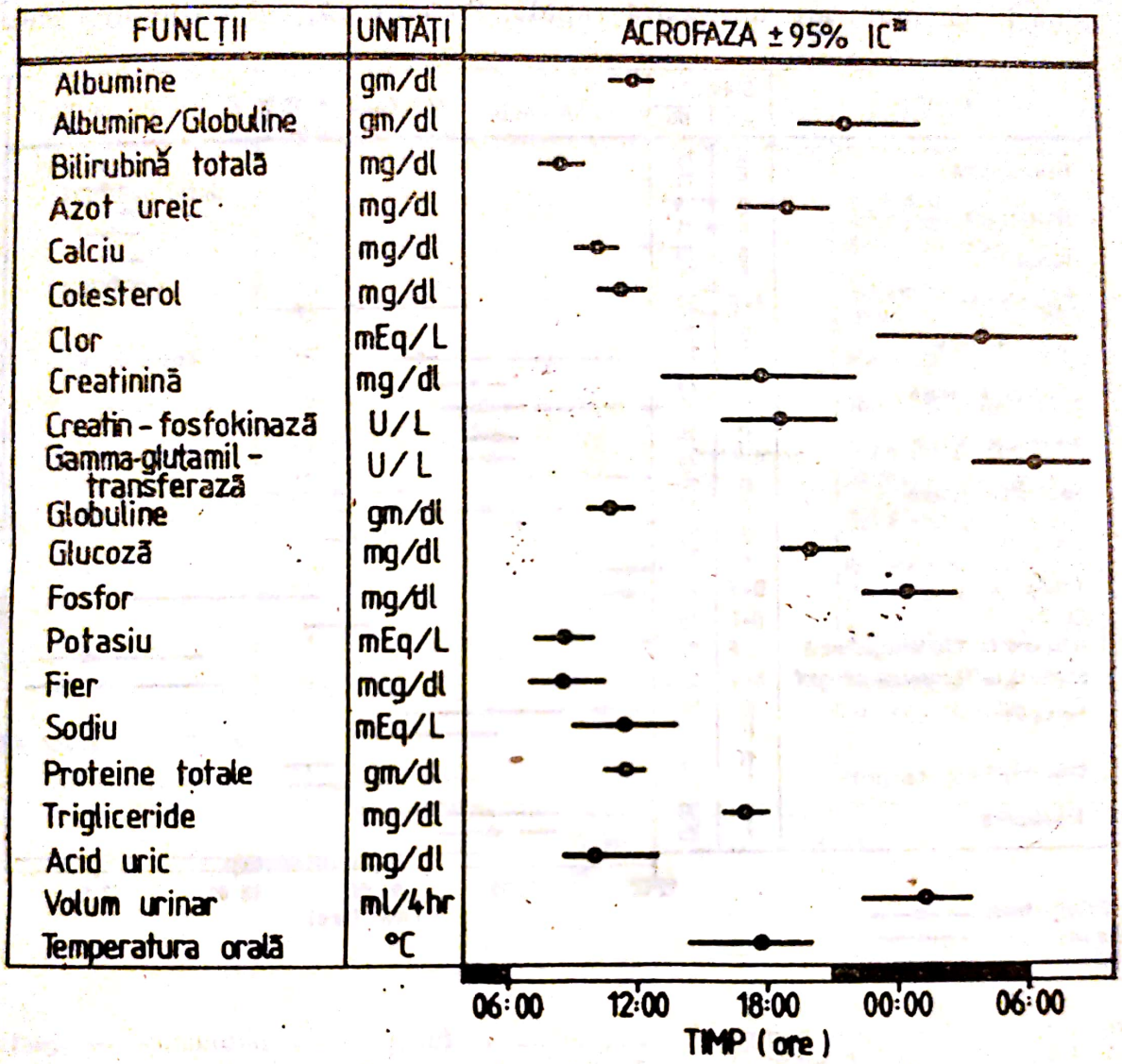


Fig. 9. — Structura temporală circadiană a funcțiilor biochimice, reprezentate prin acrofazele circadiene medii ale variațiilor individuale, urmărite din 4 în 4 ore, în serie de 24 ore. Temperatura orală și volumul urinar au fost înregistrate ca funcții de referință. Studiu pe 49 persoane (23 bărbați, 73 ± 6 ani și 26 femei, 77 ± 8 ani). IC* = interval de confidență (Nicolau și colab., 1983 b).

Fiecare funcție prezintă o sincronizare caracteristică. Astfel, în timp ce ritmurile circadiene ale globulelor roșii, hematocritului și hemoglobinei au acrofazele în jurul prînzului, reticulocitele noaptea, ritmul circadian al numărului total de globule albe — rezultat din ritmicitatea independentă și diferită ca fază a celor 2 componente : granulocitele neutrofile polimorfonucleate (cu faza maximă după amiază) și limfocitele (cu faza maximă noaptea) — are acrofaza la începutul perioadei de

Scanned with OKEN Scanner

repaus nocturn. Faptul că acrofaza formelor tinere de neutrofile, privite ca celule recent eliberate din măduvă, nu precede acrofaza formelor adulte (la bărbat apărînd chiar în întîrziere de fază, semnificativă statistic) exclude ipoteza după care ritmul circadian al neutrofilelor polimorfonucleate ar fi antrenat de o eliberare periodică din măduva spinării, cu maturare ulterioară rapidă. Se pare că, cel puțin în parte,

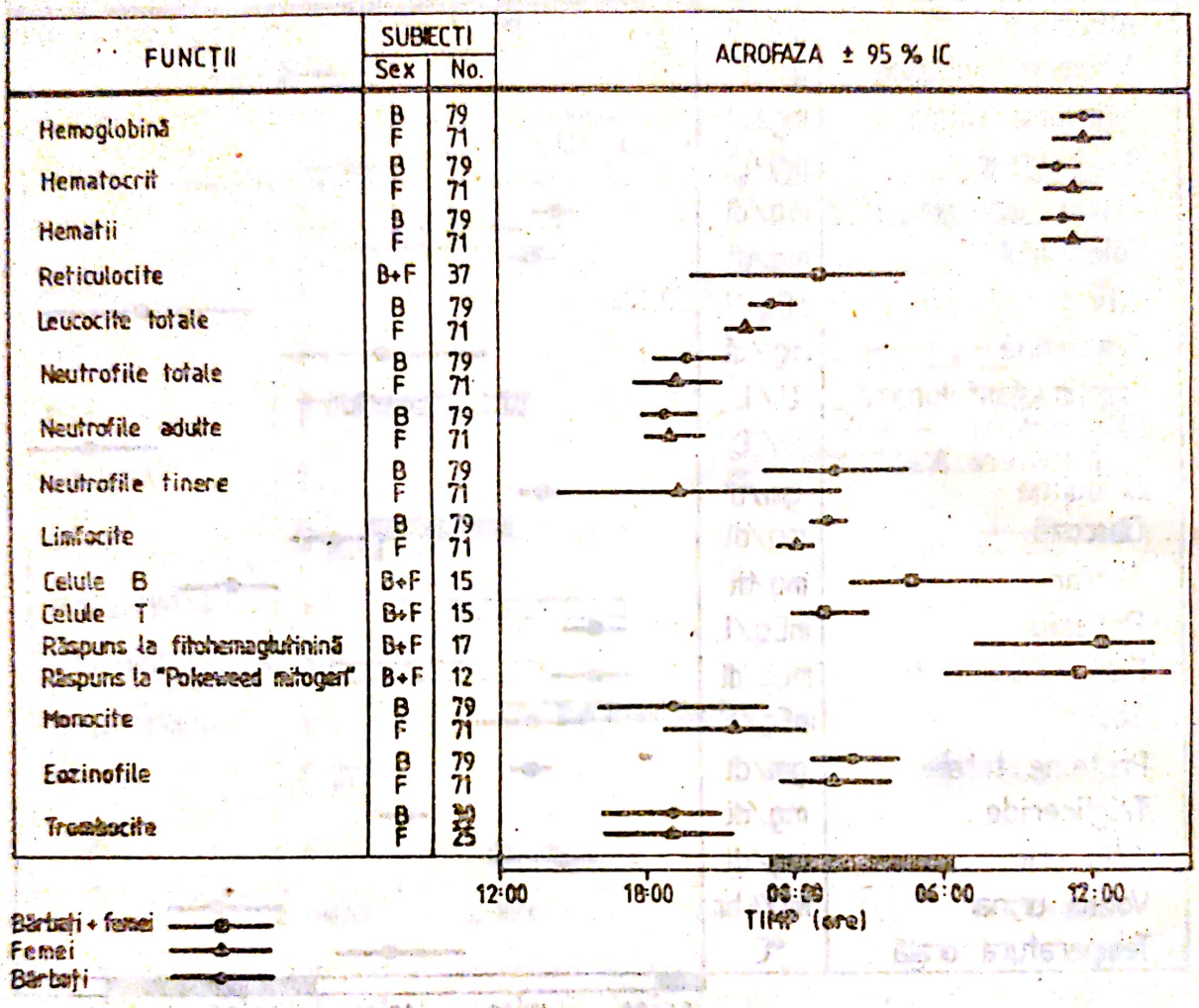


Fig. 10. — Structura temporală circadiană a funcțiilor hematologice — harta acrofazelor circadiene medii (Haus și colab., 1983).

acest ritm s-ar datora diferențelor circadiene în distribuția granulocitelor între compartimentul marginal și cel circulant (Haus și colab., 1983).

Proteinele serice, imunoglobulinele, fracția complement C_3 (fig. 11), seriile limfocitare T și B, răspunsul la fitohemaglutinină (fig. 10) oscilează circadian cu diferențe de fază bine definite în cadrul structurii temporale a funcțiilor cu rol imunitar, dar mecanismele reglării lor temporale nu sînt încă lămurite. Se consideră în prezent că factori hormonali, ca nivelul corticosteroizilor plasmatici, intervin mai degrabă ca sincronizatori decît ca declanșatori ai ritmicității la nivelul sistemului imunitar.

Recunoașterea variațiilor circadiene cu amplitudine mare la nivelul funcțiilor urmărite curent în laboratorul clinic — hormonologie, bio-

Scanned with OKEN Scanner

chimie, hematologie — prezintă importante implicații în diagnosticul de laborator. Un exemplu îl oferă aprecierea normalului în dozarea cortizolemiei — dacă la ora 8 dimineața limita normalului se întinde pînă la valori de 27 mcg/dl, 12 ore mai tîrziu, valori ce depășesc 15 mcg/dl apar patologice. În cazul fierului seric, diferența normală între maxima și minima circadiană depășește 50 mcg/dl. Variații circadiene ample în nu-

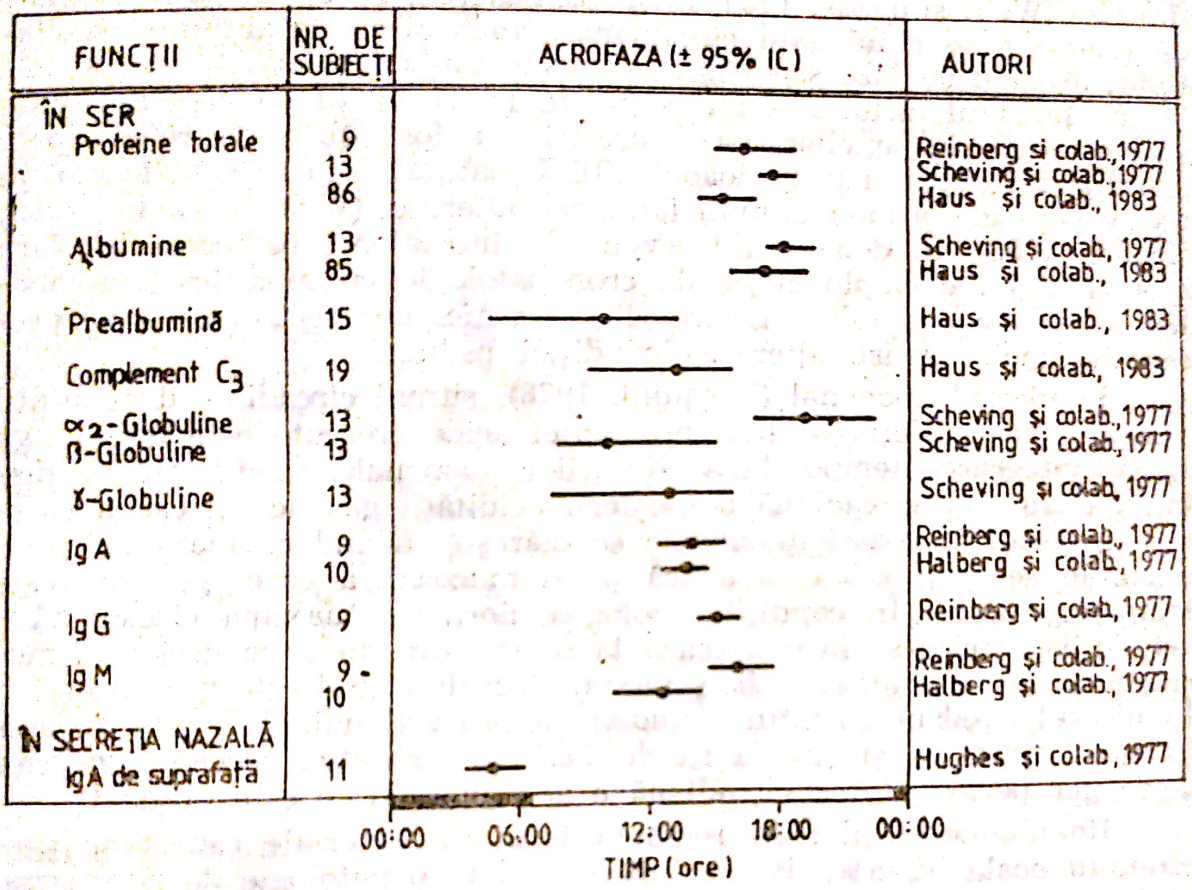


Fig. 11. — Structura temporală circadiană a unor funcții cu rol imunitar — harta acrofazelor circadiene medii (Haus și colab., 1983).

mărul total de leucocite fac, ca, de exemplu, o valoare de 11 500 celule să se încadreze în limitele normale la femeie și să fie crescută la bărbat în timpul nopții, în timp ce ziua să depășească cu mult normalul atît la femeie, cît și la bărbat. Pentru limfocitele circulante, diferența normală între valorile înregistrate dimineața și seara, este de 800 celule, iar între valorile înregistrate dimineața și noaptea, depășește 1 000 de celule (Swoyer și Haus, 1981). Pentru evitarea erorilor în interpretarea datelor de laborator, exprimarea valorilor de referință în funcție de timp (cel puțin pentru funcțiile a căror ritmicitate circadiană prezintă amplitudini largi) capătă o semnificație majoră pentru practica medicală.

Cunoașterea cu exactitate a structurii temporale normale a stării de sănătate — fapt ce presupune evaluarea cantitativă a parametrilor ritmurilor și a relațiilor temporale externe și interne între ritmuri core-late funcțional — a permis detectarea anormalității temporale, așa-numita *cronopatologie*, ce poate precede, în unele cazuri, manifestarea

Scanned with OKEN Scanner

clinică a bolii organice. Astfel, cercetări experimentale au arătat că alterarea structurii temporale circadiene a acizilor nucleici în intoxicația cronică cu pesticide apare înainte ca testele clasice să deceleze intoxicația (Nicolau, 1984).

Alterări de ritm în domeniul circadian și infradian sînt caracteristice pentru unele stări patologice. În psihozele afective sînt bine descrise (Wehr și colab., 1980, 1983 ; Lingiaerde, 1983) cel puțin 3 tipuri de anomalii de ritmicitate circadiană : aplatizarea amplitudinii oscilațiilor, avansul de fază sau chiar nesincronizarea fazelor ritmului și dublarea lungimii ciclului somn-veghe de la 24 la 48 de ore. Rezultate spectaculoase în ameliorarea depresiei au fost obținute recent prin suprimarea somnului în perioadele REM matinale sau prin aplicarea, în aceste perioade, a unor stimuli luminoși puternici (Wehr și colab., 1983; Kripke, 1983). În domeniul frecvențelor infradiene, psihozele bipolare reprezintă un exemplu clasic de cronopatologie cu modificări metabolice — ca, de exemplu, în ritmurile excreției de electroliți — ce preced, în unele cazuri, alterarea condiției psihice.

În ulcerul duodenal (Tarquini, 1978), ritmul circadian al acidității gastrice apare diferit — faza producției acide crescute este mai lungă — iar integrarea temporală a ritmurilor duodenale, modificată — distanța între faza circadiană a creșterii acidității gastrice și cea a creșterii grosimii mucoasei duodenale se mărește, făcînd ca maxima circadiană în secreția acidă să apară pe o mucoasă a cărei grosime este temporar redusă. În condiții fiziologice normale, maxima circadiană a acidității gastrice se înregistrează la scurt timp după ce grosimea mucoasei a atins nivelul circadian maxim, deci duodenul este bine protejat. În ulcerul duodenal, ritmul circadian al prostaglandinei E este de asemenea alterat, ca și relația sa de fază cu ciclitatea secreției gastrice acide, iar periodicitatea circadiană a gastrinei serice este absentă.

Rolul electroliților în reglarea tensiunii arteriale este bine precizat. În boala hipertensivă, a fost semnalată o patologie de ritm renal (Aslanian și colab., 1978) încă în primele stadii ale bolii — ritmurile circadiene ale excreției de sodiu și magneziu fiind abolite în conjunctura în care ritmurile circadiene ale potasiului, calciului, fosfatului și volumului urinar se mențin încă nealterate. În stadii mai avansate ale bolii, ritmicitatea circadiană în eliminarea renală de electroliți dispare complet. Această regresie progresivă a ritmului circadian al electroliților în boala hipertensivă oferă posibilitatea corectării alterărilor de ritm prin medicație și/sau dietă (cronofarmacologie și cronoigienă), înaintea dispariției complete a ritmului circadian în stadiul avansat al bolii, cînd, oricum, terapia rămîne de mic ajutor. Aceleași ritmuri ale excreției de sodiu și magneziu suferă modificări profunde — inversarea fazei cu apariția de maxime nocturne — și în insuficiența cardiacă, deși la aceiași pacienți ritmurile circadiene ale ratei filtrării glomerulare, fluxului plasmatic renal și cele ale excreției de potasiu, clor și fosfat, apar nemodificate (Wesson, 1979). În insuficiența cardiacă edematoasă, însă, inversarea ritmului circadian al ratei filtrării glomerulare este caracteristică (Wesson, 1980).

Predispoziția pentru formarea de calculi renali apare asociată unei cronopatologii în metabolismul oxalocalcic, cu pierderea ritmului în

Scanned with OKEN Scanner

frecvența circadiană și apariția unor oscilații ultradiene cu perioade de 8 ore. Conform acestor observații recente, riscul formării cristalelor de oxalat de calciu ar fi mai mare în jurul orelor 02, 10 și 18 (Touitou și colab., 1983).

În cancerul mamar, ritmul circadian al temperaturii locale pierde obișnuita sincronizare de 24 ore, trecînd la o organizare ultradiană cu perioada de 20 ore ; în paralel, ritmul mitozelor în celulele canceroase suferă aceeași transformare (Halberg și colab., 1979). Modificarea ritmului temperaturii locale prezintă importanță pentru oncologia clinică, putînd reprezenta un mijloc curent de detectare a cancerului de sîn și de evaluare mai rapidă a eficacității tratamentului prin monitorizarea acestui ritm. Perturbarea ritmurilor proliferării celulare este caracteristică creșterii maligne și se cunosc tumori a căror ritmicitate în diferite domenii de frecvență nu are nici o legătură cu ritmurile organismului.

Studii recente (Nicolau și colab., 1984 b) au prezentat structura temporală circadiană în diabetul zaharat non-insulinodependent (tip II), analizînd prin ritmometrie variațiile circadiene a 41 de parametri biochimici și endocrini. Similaritatea cu structura circadiană la nediabetici prezintă pe lîngă interes biopatologic și unele implicații clinice : în diabetul zaharat de tip II, momentul corect pentru investigarea funcțiilor periodice cu amplitudine circadiană mare (ca de exemplu corticosteroizii) apare ca fiind același cu cel al nediabeticilor pentru majoritatea funcțiilor, iar variațiile circadiene în susceptibilitate și răspuns ori rezistență la agenții de mediu, printre care și medicamentele, sînt foarte probabil aceleași cu cele ale nediabeticilor. Cronofarmacologia diabetului zaharat poate beneficia în dezvoltarea sa de aceste observații. S-a descris recent la nediabetici o ritmicitate a secreției de peptid-C atît în frecvența circadiană, cît și în cea circanuală (Nicolau și colab., 1983 a). Sincronizarea identică a ritmurilor circadiene ale insulinei și peptidului-C la pacienții cu diabet de tip II și la nediabetici (Nicolau și colab., 1984 c) exclude alterarea de fază în ritmicitatea secreției pancreatice ca explicație pentru modificările insulinemiei *à jeun*, raportate în diabetul de maturitate de către diferiți autori. Este interesant de reținut faptul că alterarea *status*-ului tiroidian la pacienții cu diabet de tip II — creșterea mediei circadiene a concentrației de tiroxină (T_4) și scăderea mediei circadiene a concentrației de triiodotironină (T_3) — nu perturbă secreția cu periodicitate circadiană a hormonului tireotrop (TSH) (Nicolau și colab., 1984 d). La aceiași pacienți a fost semnalat un răspuns diferit al cortexului suprarenal la stimularea prin ACTH, media circadiană a concentrației plasmatice de ACTH fiind semnificativ statistic mai mare decît la nediabetici, neînsoțită însă de o diferență similară la nivelul hormonilor suprarenali ACTH-dependenți : cortisol, dehidroepiandrosteronsulfat și 17-OH progesteron (Haus și colab., 1984).

Ritmurile biologice, bine definite la omul sănătos în diferite domenii de frecvență, își găsesc în mod egal expresia și în patologie. Simptomatologia unor boli ca poliartrita reumatoidă, astmul bronșic, anumite forme de epilepsie, hipertensiunea arterială și altele, prezintă evoluții cu periodicitate circadiană.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, exacerbarea fenomenelor inflamatorii dimineața reprezintă momentul de maxim al unui ritm circadian (Knapp, 1984). Evidența unor variații circadiene marcate la nivelul componentelor celulare ale răspunsului imunitar la pacienții cu poliartrită reumatoidă crește. O interpretare a rezultatelor de care dispunem astăzi sugerează dependența exacerbării matinale a simptomatoligiei de modificările nocturne ale sistemului imunitar.

În artroza șoldului sau genunchiului, nivelul maxim al durerii este înregistrat 12 ore mai tîrziu, diferența de fază fiind explicată prin natura diferită a simptomatologiei — inducerea mecanică a durerii, în acest caz, prin frecarea articulațiilor deformate.

Incidența maximă a crizelor de astm în timpul nopții, cunoscută încă din epoca lui Hipocrat, a fost recent asociată cu faza unor funcții corelate, cu evoluție ritmică circadiană : (1) deschidere bronhică scăzută ; (2) rezistență pulmonară crescută ; (3) reacție bronhică la praful din casă, histamină și acetilcolină, și cutanată la histamină și diferite antigene, crescute ; (4) niveluri sczute (sanguine și/sau urinare) pentru unele substanțe bronhodilatatoare — catecolamine și hormoni corticosuprarenali (Smolensky și colab., 1981). La astmatici, căile respiratorii sînt mai sensibile la mediatorii chimici ai răspunsului alergic — acetilcolină și histamină — în timpul nopții, iar răspunsul bronhic la un antigen comun — praful de casă — oscilează circadian prezentînd maxime nocturne. Capacitatea astmaticului de a tolera mediul ambiant depinde deci nu numai de tipul și cantitatea de antigen, ci, așa cum o indică aceste ritmuri circadiene de sensibilitate și susceptibilitate la nivelul căilor respiratorii, și de momentul cînd are loc expunerea. Luînd în considerare rezultatele furnizate de cronobiologie, criza nocturnă de astm implică evoluțiile temporale ale unor variații atît endogene cît și exogene, și nu numai a acestora din urmă. La unele femei, crizele de astm se exacerbează cu o ritmicitate circatrigintană, înainte ori în timpul menstruațiilor. Cercetări mai vechi, care au urmărit timp de 11 ani un grup de astmatici în Olanda, au prezentat și un ritm circanual în frecvența crizelor de astm, cu maxima în lunile de vară-toamnă. Totuși, de atunci relativ puține studii au evaluat implicațiile unor ritmicități circanuale endogene ca cele ale catecolaminelor, corticosteroizilor, limfocitelor ori imunoglobulinelor în această cronopatologie circanuală, pe care o menționăm totuși pentru interesul problemei.

Crizele de epilepsie urmărite prin EEG și/sau simptomatologie, prezintă ritmicități în mai multe domenii de frecvență. În funcție de faza ciclului circadian cînd apare criza, pacienții au fost clasificați în : tip „diurn", „nocturn", „difuz", ori „de deșteptare". Un studiu interesant prezintă cazul unui pacient care timp de 12 ani a lucrat cu perioade de repaus nocturn între 21—06, manifestînd crize epileptice în intervalul 06—19,30. La schimbarea turei de lucru, cu repaus de data aceasta între 03—11, crizele epileptice au fost mai puternice și s-au deplasat în intervalul 12—19,30. Acest exemplu demonstrează o dată în plus că în aprecierea modelului temporal circadian al variațiilor în simptomatologia unor boli, orarul de sincronizare somn-veghe al pacientului trebuie luat obligatoriu în considerare. Într-un raport recent, însumînd evidența incidenței epilepsiei catameniale, se ajunge la con-

Scanned with OKEN Scanner

cluzia că 25—50% din femeile epileptice prezintă exacerbări ale bolii în timpul menstruațiilor, incidența crizei fiind de 2 ori mai mare decît cu numai 7 zile înainte.

La persoanele cu tip de activitate diurn, tensiunea arterială tinde, nu fără excepție însă, să fie mai mare după-amiaza și seara decît dimineața ; invariabil însă, o scădere a tensiunii arteriale apare în primele stadii ale somnului, urmată de o creștere în ultimele ore și primele ore ale dimineții. Deoarece ritmul circadian al tensiunii arteriale prezintă o amplitudine largă, tensiuni ce depășesc limita normală de 140/90 mmHg pot fi expectate ocazional și la normotensivi și invers, tensiuni normale pot apărea la hipertensivi în faza de minim a ritmului circadian. Definirea hipertensiunii arteriale fără a lua în considerare ritmul biologic este dificilă și adesea incorectă. Problema ridicată de amplitudinea circadiană mare a oscilațiilor tensionale normale a dus la elaborarea conceptului „Mesor-hipertensiune" ce se referă la „o creștere temporară ori permanentă a mesorului circadian sistolic și/sau diastolic față de antecedentele pacientului sau față de un standard de referință calculat pe un grup reprezentativ omogen" (Halberg și colab., 1974). Raportate la structura temporală circadiană a suprarenalei, ai cărei hormoni atît medulari, cît și corticali, intervin în reglarea tensiunii arteriale, maxima sistolică apare strîns corelată cu nivelul maxim al excreției de aldosteron, în timp ce maxima diastolică se asociază activității maxime a reninei plasmatice. Față de ritmul circadian al catecolaminelor urinare, relația de fază este mai apropiată în cazul tensiunii diastolice. Deși ideea unei relații cauzale între aceste funcții este tentantă în unele cazuri, în momentul de față ea este pur speculativă.

Modificările cu periodicitate circadiană ale unor funcții fiziologice duc la apariția diferențelor cu evoluție ritmică circadiană în riscul de a dezvolta criza cardiacă, accidentul ischemic ori hemoragic, în moartea prin boli cardiovasculare ori pulmonare, în apariția hemoragiilor în ulcerele gastrice etc.

Angina vasospastică Prinzmetal se manifestă simptomatic cu precădere în repausul din timpul nopții și în primele ore ale dimineții și electrocardiografic prin modificări ciclice ale segmentului *ST*, compatibile cu spasticitatea coronariană. Modificarea segmentului *ST* pe ECG (asimptomatică în 79% din cazuri) apare în proporție de 72% în intervalul 00—09, perioadă în care incidența crizei crește cu fiecare oră pînă dimineața, anomalia de segment *ST* manifestînd incidența maximă între orele 05—06 (Araki și colab., 1983). Aceste modificări de traseu bioelectric prezintă, suprapus structurii lor circadiene, variații cu frecvență înaltă — ultradiene, la nivelul segmentului *ST*. La pacienții cu angină Prinzmetal s-a dovedit prin arteriografie că dimineața devreme tonusul arterelor coronare mari este crescut și diametrul vasului redus, în timp ce seara, tonusul este scăzut și artera dilatată ; variația circadiană în tonusul arterelor coronare mari pare să fie strîns corelată cu variația circadiană în reactivitatea coronară la stimularea simpatică sau parasimpatică (Jasue, 1983). Aceste observații explică de ce un efort neînsemnat practicat dimineața la primele ore poate produce un spasm coronarian puternic, în timp ce seara, un efort mai mare produce doar un microspasm asimptomatic — variație circadiană în răs-

punsul la efort descrisă în angina Prinzmetal (Jasue și colab., 1979) și de ce la acești pacienți eficacitatea nitroglicerinei este semnificativ mai mare dimineața devreme, decît seara — cronoeficacitatea nitroglicerinei ca medicație cardiacă în angina Prinzmetal (Jasue și colab., 1979). Apare evident că variația circadiană în manifestarea clinică și electrocardiografică a anginei Prinzmetal este legată de ritmul circadian al tonusului vasomotor coronarian.

S-a descris un ritm circadian în apariția infarctului cerebral ischemic, cu incidența maximă (de 2 ori mai mare decît cea minimă) în jurul orei 03 și incidența minimă în jurul orei 15, ritm în antifază directă cu ritmul circadian al tensiunii arteriale. S-a arătat, de asemenea, că și accidentul cerebral hemoragic prezintă o variație circadiană, incidența sa maximă seara urmînd maxima circadiană a tensiunii arteriale la normo- și hipertensivi.

Instalarea simptomelor clinice în infarctul de miocard variază circadian cu amplitudine largă, incidența maximă fiind apreciată statistic în jurul orei 10. Observația concordă perfect cu variația circadiană semnalată în statistica spitalizării pentru infarct de miocard, cu incidența maximă între orele 12 și primele ore ale după amiezii, diferență de cîteva ore între cele 2 maxime circadiene putînd fi justificată prin intervalul de timp consumat cu examinarea pacientului, transportul său la spital, formele de spitalizare etc. Prin monitorizarea întregului interval de 24 ore s-a înregistrat o frecvență maximă a aritmiei cardiace — atrială și ventriculară — între orele 06—09 și un al doilea vîrf 12 ore mai tîrziu (Brisse și colab., 1979). Acest model circadian este asemănător celui înregistrat în infarctul miocardic, dacă se iau în considerare date foarte recente ce au semnalat în jurul orei 21 un al 2-lea *peak*, secundar, în incidența simptomelor de infarct.

În domeniul frecvențelor joase, așa-numitele boli periodice, ca, de exemplu, artrita periodică, se manifestă cu periodicitate infradiană la intervale de cîteva zile pînă la cîteva luni.

În condiții normale, cicluri infradiene par să caracterizeze hematopoieza. Stări patologice, ca neutropenia ciclică și varianta sa la cîine — "the gray collie syndrom" —, sînt caracterizate de exagerarea amplitudinii acestor ritmuri (Haus și colab., 1983). Neutropenia ciclică se manifestă prin scăderea ritmică a numărului de neutrofile la intervale în medie de 21 zile (variind interindividual între 18 și 25 zile), asociată frecvent cu infecții ale cavității bucale, ale amigdalelor și/sau plămînilor, cu bronșiectazii ori alte sechele ; în 50% din cazuri, scăderea neutrofilelor este însoțită de o creștere marcată a numărului de monocite circulante, ce oscilează aproximativ în antifază cu numărul neutrofilelor polimorfonucleate ; reticulocitele și trombocitele oscilează de asemenea ritmic, cu aceeași perioadă de 21 zile, dar de obicei diferit sincronizată față de ritmul neutrofilelor. La cîine, boala se manifestă prin modificarea blănii, malabsorbție și neutropenie ciclică la intervale de 10—11 zile, complicate cu infecții similare celor descrise la om. Defectul implică toate cele 3 linii celulare, totuși variațiile periodice în numărul reticulocitelor circulante și al trombocitelor au amplitudini mult mai reduse și sînt lipsite de simptomatologie.

Scanned with OKEN Scanner

Incidența și mortalitatea în diferite forme ale bolii cardiovasculare, ca și accidentul cerebral hemoragic prezintă și cicluri de variație în frecvența circanuală. Aceste variații circanuale, cu niveluri maxime în lunile de iarnă, nu sînt numai consecința acțiunii unor factori de mediu cu apariție ciclică, ca ierni foarte reci cu acumulări mari de zăpadă — condițiile unor studii ce au semnalat în Minnescta incidența maximă a accidentului cerebral hemoragic în lunile ianuarie-februarie (Ramirez-Lassepas și colab., 1980), ci apar și în condițiile unor variații climatice anuale mici, ca, de exemplu, în investigările efectuate în Hawai. *Peak*-ul de iarnă al morbidității și mortalității cardiovasculare observat în emisfera nordică a fost înregistrat și în emisfera sudică. Apare evident că ciclitatea anuală a morbidității și/sau mortalității prin boli cardiovasculare are la bază o ritmicitate endogenă, fixată genetic, ce este modulată de factori exogeni cu evoluție ritmică anuală ca temperatură, radiație solară etc. O dovadă a caracterului endogen o constituie între altele semnalarea ritmului circanual „free-running" al tensiunii arteriale (Haus și colab., 1981).

O serie de parametri biochimici, cu oscilații circanuale bine cunoscute, cum ar fi : volumul plasmatic, concentrația plasmatică a reninei, volumul urinar, excreția urinară de potasiu, calciu, creatinină, adrenalină și noradrenalină sau proteinele, potasiul, calciul, hematocritul în ser, pot fi implicați în variațiile circanuale ale funcției cardiovasculare și ale morbidității și mortalității cardiovasculare. Nu trebuie exclusă nici influența variațiilor sezoniere ale lipidelor serice sau cele ale factorilor de coagulare, deși. o relație temporală directă a acestor funcții cu ritmicitatea circanuală în patologia cardiovasculară nu a putut fi încă demonstrată.

Variațiile sezoniere în excreția urinară de calciu (Nicolau și colab., 1985 b) — rezultate din interacțiunea unor factori exogeni, ca activarea vitaminei D de către razele soarelui și pierderile de calciu prin transpirație în lunile de vară și posibil o ritmicitate endogenă intrinsecă — explică în parte incidența sezonieră a unor boli ca rahitismul, osteomalacia, formărea de calculi renali ori diferențele sezoniere în creșterea osoasă.

De un considerabil interes pentru imunologie apar ritmurile circaseptane. Producția de anticorpi post expunere unică sau continuă la antigene și dezvoltarea imunității celulare în cursul bolii experimentale ori clinice, reapariția celulelor imunocompetente după imunosupresia cu agenți chimioterapici, prezintă importante variații circaseptane.

Ritmuri circaseptane au fost semnalate în rejecția transplantului renal la șobolan și, mai recent, în rejecția allografelor de rinichi la om. Rejecția apare cu frecvență maximă în zile multiple de 7, așa cum au dovedit-o independent Besarab și Ihle în 1979 și studii comune efectuate în cîteva clinici mari din S.U.A. — Levi și Halber, 1982, Franța, — Kreis și colab., 1978 și Italia — De Vecchi și colab., 1979 ,De Vecchi și colab., 1981). Soarta unei allografe renale pare să depindă astfel într-o oarecare măsură atît de momentul circadian (în proporție de peste 77% rejecția apare între orele 23—11, cu incidența maximă calculată prin ritmometrie statistică, la orele 05,17, fapt ce corespunde unor niveluri crescute ale reacțiilor imunologice și posibil nivelelor

Scanned with OKEN Scanner

plasmatice minime ale medicației imunosupresive (Knapp și colab., 1981), cît și de momentul circaseptan al transplantării. Administrarea de corticosteroizi și globulină antilimfocitară sistemică la unii dintre acești pacienți nu a modificat ritmul circaseptan al rejecției, ci a întîrziat doar apariția episoadelor la intervale multiplu de 7 zile. Periodicitatea circaseptană în incidența rejecției allografei renale nu corespunde săptămînii sociale de 7 zile, ci apare corelată zilei în care s-a efectuat transplantul. Ritmul circaseptan a fost semnalat și în apariția reacției grefă contra gazdă în experimentele pe animale parabiotice, moartea hibrizilor prezentînd incidența maximă în zile multiplu de 7 de la data unirii chirurgicale. Mecanismul pare similar cu cel al reacției de rejecție a transplantului de rinichi, implicînd controlul imunitar și sistemul de autoacceptare. Separarea partenerilor parabiotici la 6 sau 10 zile după unirea chirurgicală nu a împiedicat moartea hibrizilor, dar după separare nu s-a mai înregistrat un ritm circaseptan în incidența morții.

Este săptămîna calendaristică cea care prin obiceiul social a generat ritmicitatea circaseptană, așa cum sîntem tentați a presupune ? Se pare că nu, atîta timp cît ritmuri circaseptane au fost găsite la diferite specii de animale ; la om, s-a semnalat apariția unor ritmuri circaseptane „*free-running*" în situații în care orarul obișnuit de activitate săptămînală nu fusese modificat și, așa cum s-a arătat mai sus, reacțiile de respingere gazdă contra grefă și grefă contra gazdă, ce par a se dezvolta după un ritm circaseptan, sînt corelate momentului intervenției chirurgicale și nu săptămînii calendaristice. În acest context, săptămîna socială de 7 zile apare ca reacția speciei umane la o periodicitate fiziologică endogenă, ce ulterior a fost sincronizată ca fenomen de grup de imperativele vieții sociale.

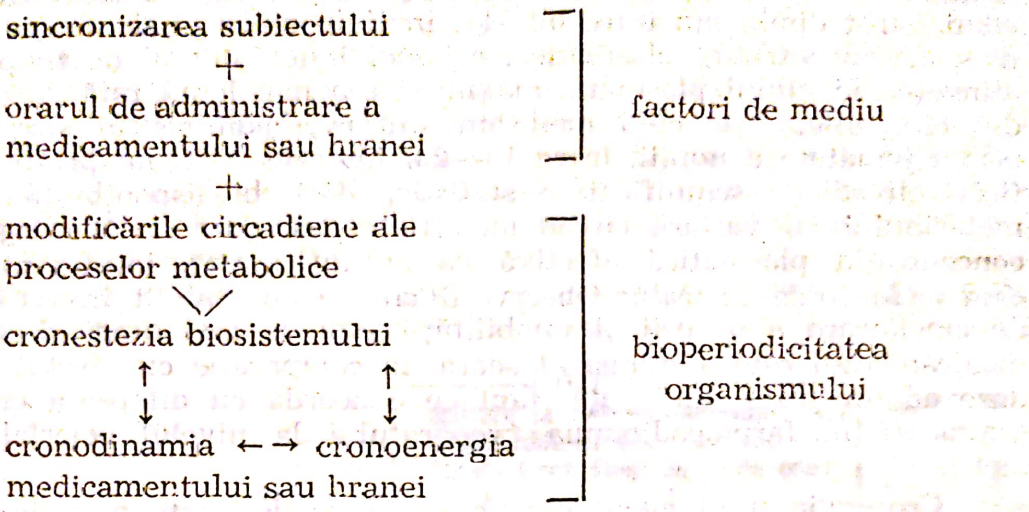
Ritmurile circadiene, circaseptane, circatrigintane și circanuale joacă un rol critic în schimbarea răspunsului organismului la stimulii din mediu, inclusiv rezistența la agenți potențial nocivi. Răspunsul sistemelor biologice, cu desfășurarea ritmică la stimulii exogeni și endogeni, specifici sau nespecifici, incluzînd hormonii, medicamentele, toxinele bacteriene și alți factori, variază în funcție de momentul cînd stimulul este aplicat. Aceste variații în răspuns sînt expresia modificărilor periodice ale stării funcționale la nivelul unor sisteme celulare ca cele din măduva osoasă, organe (rinichiul, ficatul), ori sisteme funcționale (sistemul nervos central, sistemul cardiovascular, sistemul endocrin etc.). Ritmuri statistic semnificative și reproductibile în răspuns, susceptibilitate și rezistență, au fost demonstrate prin ritmometrie pentru numeroși agenți chimici și fizici, pentru medicamente cu acțiune pe diferite sisteme de organe, inclusiv pentru multe preparate cu efecte toxice secundare. Oportunitatea aplicării acestor observații în clinică a dus la dezvoltarea rapidă a unui nou domeniu al cronobiologiei medicale — cronofarmacologia.

Cronofarmacologia include atît studierea efectelor medicamentelor în funcție de sincronizarea biologică temporală, cît și studierea efectelor medicamentelor asupra parametrilor ce caracterizează ritmul biologic : perioadă, acrofază, amplitudine, mesor. Observațiile acumulate de-a lungul anilor au condus la formularea unor concepte ca : „orele

Scanned with OKEN Scanner

schimbării răspunsului" (Halberg, 1960 în Reinberg, 1967), „cronosusceptibilitatea" (Reinberg, 1967), „cronofarmacologie" (Reinberg și Halberg, 1971), „cronotoleranța" (Halberg și colab., 1978) și mai recent „cronestezia", „cronofarmacodinamie" și „cronergie" (Reinberg, 1976).

Pentru explicarea unor termeni utilizați în mod curent în literatura de specialitate, reproducem schema lui Reinberg (1976).



Cronestezia definește modificările ritmice ce apar în susceptibilitatea unui biosistem luînd în considerare ritmurile la nivelul fenomenelor moleculare și de membrană și cele ale proceselor metabolice corelate. Cronestazia este dată de procesele ritmice ce apar la nivelul receptorilor, celulelor, țesuturilor, organelor și sistemelor de organe și generează diferențele temporale în susceptibilitate observate la om, paraziți, bacterii și tumori. Sînt bine cunoscute experimentele care au demonstrat că doze identice din același preparat de *E. coli* endotoxină, administrate la diferite stadii ale ciclului circadian, au dus la o diferență dramatică în mortalitatea animalelor de experiență, care a variat între 5%, cînd preparatul a fost administrat la miezul nopții și 85% cînd preparatul a fost administrat cu numai 8 ore mai devreme (Haus și colab., 1974 a). Supraviețuirea sau moartea la o doză identică dintr-un agent toxic depinde deci și de momentul expunerii.

Cronofarmacodinamia unei substanțe indică modificările ritmice în biodisponibilitatea, farmacodinamia și/sau excretarea sa prin urină, fecale, transpirație, salivă. Ritmul circadian al farmacodinamiei unei substanțe poate fi evaluat cantitativ prin următorii parametri caracteristici : (1) mărimea *peak*-ului circadian al concentrației sale în plasmă ; (2) intervalul de timp pînă la atingerea *peak*-ului circadian ; (3) rata de dispariție a substanței respective din plasmă ; (4) suprafața de sub curba concentrație plasmatică/timp-AUC (*a*rea *u*nder the time-concentration curve). În ultimii ani, o literatură bogată prezintă observații interesante privind cronodinamia unui spectru larg de substanțe utilizate în mod curent în clinică : somnifere, anestezice, analgezice, antiinflamatorii, tonicardiace, bronhodilatatorii, anticanceroase, medicație în psihiatrie și neurologie etc.

Un exemplu ilustrativ îl oferă indometacinul utilizat ca antiinflamator nesteroidian în terapia poliartritei reumatoide. Aceeași doză unică

Scanned with OKEN Scanner

de 100 mg/zi administrată la 6 grupuri de pacienți, la fiecare grup însă la altă oră, a condus la rezultate diferite, studiul definind în ansamblu modelul circadian al farmacodinamiei indometacinului (Clench și colab., 1981). *Peak*-ul circadian maxim al concentrației plasmatice, cel mai scurt timp de atingere a nivelului plasmatic maxim și cea mai rapidă rată de dispariție din circulație apar cînd medicamentul este administrat dimineața între 07—11, în timp ce cel mai mic *peak* circadian al concentrației plasmatice, cel mai lung interval de timp pînă la atingerea nivelului plasmatic maxim și cea mai lentă rată de dispariție din circulație, apar cînd medicamentul este administrat seara sau în prima jumătate a nopții, între 19—23. Indicele AUC nu prezintă modificări circadiene semnificative statistic, deci biodisponibilitatea indometarinului nu variază circadian, altfel spus, doza de 100 mg asigură concentrația plasmatică efectivă ca antiinflamator, indiferent de ora cînd a fost administrată. Observații clinice au stabilit însă că efectul de ameliorare a durerii și imobilității este de mai lungă durată cînd medicamentul este administrat seara, în comparație cu efectul aceleiași doze administrată dimineața, fapt ce concordă cu diferența circadiană semnalată în farmacodinamia preparatului la nivelul celorlalți parametri.

Cronergia unui agent chimic sau fizic definește modificările ritmice care apar în efectele sale dorite (cronoeficacitate) sau nedorite (cronotoxicitate sau chiar cronopatologie indusă iatrogen). Cronergia unui agent chimic implică cronofarmacodinamia sa și cronestezia unui ansamblu de biosisteme.

Studii experimentale mai vechi (Haus și Halberg, 1959) au arătat că aceeași doză de etanol, injectată la animale de laborator prezintă o toxicitate diferită, în funcție de ora cînd a fost injectată — mortalitatea a fost maximă în cazul animalelor injectate la începutul perioadei de întuneric (pentru șoarece perioada activă) și minimă la cele injectate cu puțin înainte de începutul perioadei de lumină. Cercetări de cronergie a etanolului la om (Reinberg, 1974) au arătat că efectele aceleiași doze de 0,67 g/kilocorp diferă în funcție de ora cînd s-a consumat alcoolul. Efectul maxim de scădere a temperaturii corpului apare la ora 07, în situația în care curbele farmacodinamiei alcoolului indică cel mai mare *peak* și cea mai rapidă rată de dispariție. La ora 19, însă, scăderea temperaturii corpului este nesemnificativă, dar un alt efect, cel de stimulare a excreției de catecolamine, este maxim. La acest moment, *peak*-ul concentrației de alcool în plasmă este minim, ca și rata sa de dispariție. Apare evident faptul că acrofaza cronergiei — faza de maxim a efectului — nu corespunde întotdeauna concentrației maxime în plasmă. Observația a constituit unul din argumentele necesității introducerii noilor concepte „cronestezie" și „cronergie" în completare la „cronofarmacodinamie". Studiile de cronergie a etanolului prezintă interes practic. Deoarece scăderea temperaturii corpului este considerată printre efectele potențial nocive ale alcoolului, o cronotoxicitate mai mare este expectată post ingerarea de dimineață, acesta fiind singurul moment cînd doza redusă de alcool, testată în cercetarea prezentată, are un efect hipotermic. Consumul de alcool dimineața trebuie considerat deci foarte dăunător, mai ales dacă există concomitent o ex-

Scanned with OKEN Scanner

punere la temperaturi scăzute. Cronotoxicitatea alcoolului apare similară la om (urmărită prin efectul hipotermic) și la animalul de experiență (conform ratei mortalității), nivelurile maxime fiind înregistrate în ambele cazuri la începutul perioadei de activitate a speciei respective.

Introducerea conceptelor cronofarmacologiei în medicina clinică se așteaptă a înlocui în viitorul foarte apropiat schemele clasice de dozare a medicației — „de 2 ori, de 3 ori pe zi" — bazate pe vechiul concept al menținerii unor niveluri și/sau efecte constante, cu orare de administrare bazate pe diferențele temporale în răspunsul la medicamente. Selectarea momentului potrivit în aplicarea unor agenți terapeutici, chimici sau fizici, în scopul optimizării efectelor dorite și/sau minimalizării efectelor secundare, potențial nocive, constituie principiul de bază al cronoterapiei.

Principiul *cronoterapiei* poate fi reprezentat schematic în modul prezentat în fig. 12. Așa cum apare în partea de sus a figurii, aceeași

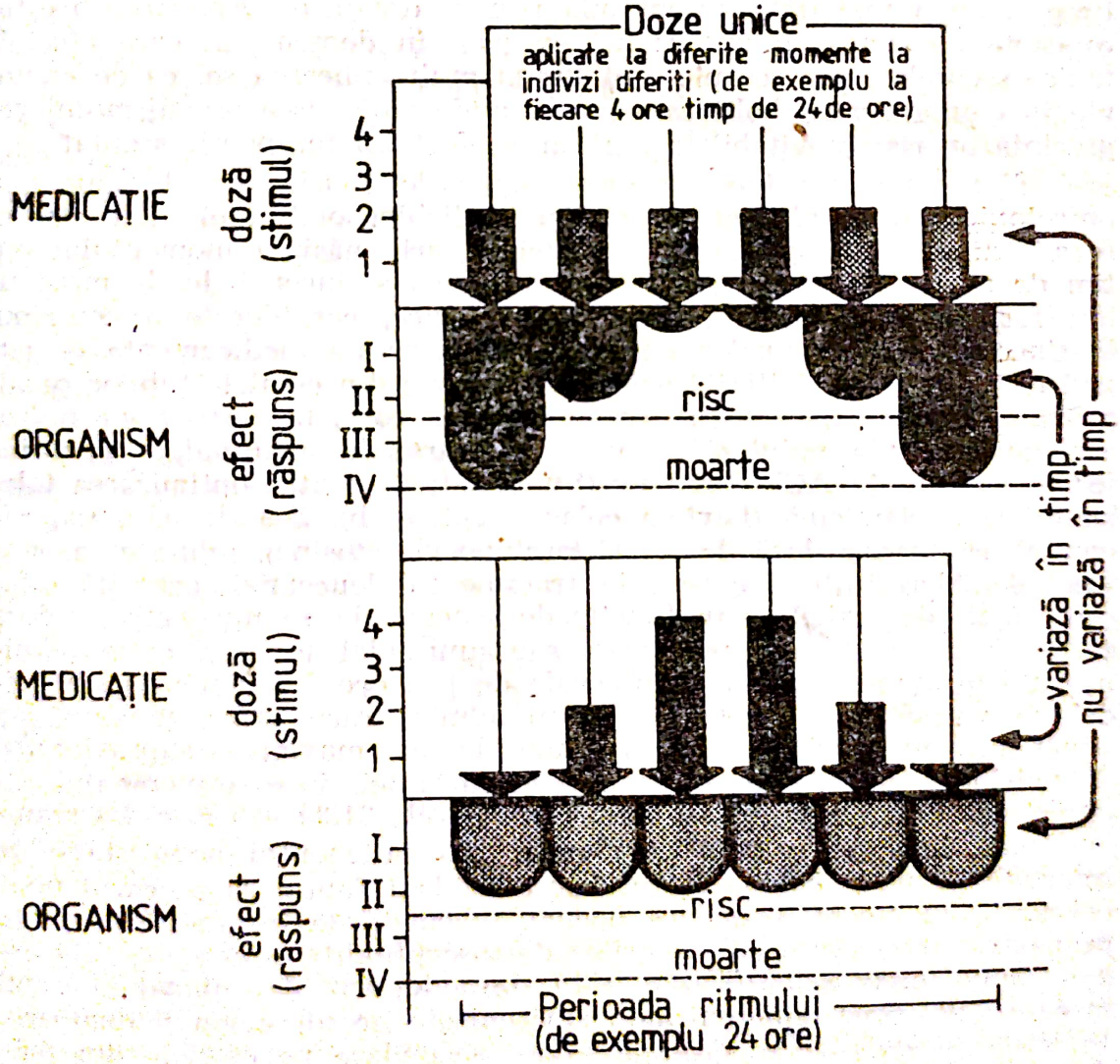


Fig. 12. — Principiul cronoterapiei — ritmul determină valoarea medicației administrată în doză unică (Haus, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

doză dintr-un agent terapeutic cu efecte secundare potențial nocive va duce la răspunsuri diferite în funcție de momentul administrării sale : la o anumită fază a ciclului de susceptibilitate a sistemului biologic asupra căruia acționează poate avea efecte nocive severe, posibil fatale, la o altă fază poate să nu fie deloc efectivă sub raportul toxicității. În scopul de a micșora toxicitatea, fără a micșora însă și efectul terapeutic (partea de jos a figurii), momentul de administrare va trebui selectat în funcție de faza ciclului de susceptibilitate, cînd același efect terapeutic poate fi obținut cu doza minimă a terapiei respective. În situația cînd ciclul efectului terapeutic al unui agent, de exemplu ciclul de susceptibilitate al unei tumori, și ciclul de susceptibilitate al organismului față de efectele secundare toxice ale tratamentului, apar disociate în timp, se poate opta fie pentru momentul de efect maxim asupra tumorii, fie pentru momentul de protecție maximă a organismului. Cercetări mai noi par să indice o a 3-a soluție — selectarea momentului compatibil cu un anumit grad de eficacitate terapeutică, dar în același timp și cu o toxicitate acceptabilă pentru organism. Aplicarea acestor concepte va căpăta o importanță specială în domenii în care efectele toxice secundare ale terapiei pot limita mult aplicarea sa, ca de exemplu în chimioterapia bolii canceroase, unde vătămarea organismului reprezintă un risc inevitabil în realizarea efectului terapeutic scontat.

Sînt cunoscute încercări experimentale reușite de diminuare a nefrotoxicității cisplatinului (cisdiaminodichloroplatinum) și a cardiotoxicității și mielotoxicității adriamicinei, prin găsirea momentului optim de administrare a acestor citostatice, ca și încercările de manipulare farmacologică a unor ritmuri fiziologice, considerate a contribui la sincronizarea ritmurilor de toleranță la aceste medicamente — ritmul circadian al activității enzimei lizozomale din celulele tubilor renali proximali, NAG (N-acetil-glucozaminidaza), corelată pozitiv cu nefrotoxicitatea cisplatinului și ritmurile suprarenale, manipulate prin injectarea de 1—17 ACTH sintetic (Synchrodyn), pentru optimizarea toleranței la adriamicină (Levi și colab., 1982 a, b). S-a dovedit, experimental, că aceeași doză de ara-C (arabinosyl-cytosine), inhibitor al sintezei de ADN utilizat curent în tratamentul leucemiei, prezintă diferențe mari de toxicitate în funcție de schema de administrare — doza zilnică fragmentată egal în 8 prize sau sinusoidal, tot în 8 prize, administrate în ambele cazuri la intervale de trei ore. Tratamentul sinusoidal, în variantele în care momentul administrării prizei maxime s-a situat între orele 09,30—18,30 a condus la rata maximă a supraviețuirii animalelor de experiență, în timp ce în variantele în care momentul administrării prizei maxime s-a situat între orele 21,30—06,30 a dat rezultate mai slabe, chiar prin comparație cu tratamentul homeostatic de referință (Haus și colab., 1979). Apare evident faptul că în cazul unor preparate cu efecte secundare nocive, schemele de tratament adaptate pe modelul cronoterapiei, ciclurilor de susceptibilitate-rezistență ale organismului, cresc semnificativ rata supraviețuirii, dar numai în cazul în care sînt corect sincronizate ; sincronizate greșit, devin dăunătoare. În iradierea cu raze X, efectele toxice secundare pe celulele din măduva osoasă variază în funcție de momentul expunerii, cel mai mare număr de celule nucleate ce supraviețuiesc în măduvă fiind corelat

Scanned with OKEN Scanner

expunerii animalului în momentul rezistenței maxime a organismului la iradiere, moment marcat de curba variației circadiene a dozei letale — la șoarece, în a doua parte a intervalului de lumină (Haus și colab., 1974 b).

Aceste observații experimentale prezintă implicații considerabile pentru chimioterapia și radioterapia proceselor maligne la om, oferind totodată modelul pentru încercări clinice de cronoterapie în diversele domenii ale patologiei umane. Mai multe încercări reușite au fost raportate.

S-au semnalat, astfel, variații circadiene ale activității proliferative în unele tumori epidermale, metastaze subcutane și carcinoame ale cavității bucale, în care numărul de celule angajate în sinteza de ADN este cu 29%—43% mai mare dimineața decît seara și s-a încercat optimizarea unor tratamente polichimioterapice prin sincronizare la ritmul circadian. De exemplu, aplicarea chimioterapiei în regim secvențial de 40 de ore după schema : methotrexat (preparat cu specificitate de fază) administrat ca oncolitic, sincronizator și tonifiant, în perfuzie între orele 10—12, urmat a 2-a zi de combinația vinblastină (cu specificitate de fază) plus ciclofosfamidă (cu specificitate pe ciclul celular) în perfuzie, între orele 20—02, în tratarea unor tumori solide — carcinoame pulmonare, ale tractului gastrointestinal, ovariene și mamare — a avut efect antitumoral semnificativ mai mare, atît din punct de vedere al regresiei tumorii (în 85% din cazuri, față de numai 58%), cît și al duratei de supraviețuire, comparativ cu un al 2-lea grup tratat după aceeași schemă, aplicată însă circadian cu 12 ore avans de fază (Focan, 1979). În tratamentul combinat — doxorubicin (cu mielotoxicitate secundară) și cisplatin (cu nefrotoxicitate secundară) — al unor cancere de ovar sau vezică urinară, s-au semnalat diferențe în gradul de nefrotoxicitate și mielotoxicitate dependente de stadiul ciclului circadian în momentul administrării acestor preparate, ritmul circadian al kaliuriei fiind luat ca ritm *marker* pentru structura circadiană individuală. Administrat la 1—3 ore după *peak*-ul circadian al kaliuriei, cisplatinul a fost cu 25% mai puțin toxic (urmărit prin *clearance*-ul creatininei) decît administrat la 13—14 ore de la acest moment. În cazul doxorubicinului, scăderea numărului total de neutrofile a fost cu 43% mai redusă cînd preparatul a fost administrat cu 8—9 ore înaintea *peak*-ului circadian al kaliuriei, decît cu 3—4 ore după (Hrushesky și Rushing, 1984).

Modificări ale perioadei unor ritmuri circadiene în urma administrării sărurilor de litiu explică, cel puțin în parte, eficacitatea acestei medicații în tratamentul depresiilor, stări asociate, așa cum s-a arătat, cu alterări în structura temporală circadiană la nivelul unuia sau mai multor ritmuri fiziologice (Goodwin și colab., 1982 ; Wehr și colab., 1983). Tratamentul cu carbonat de litiu, sincronizat circadian pe modelul 1/3 din doza zilnică de 750—1 000 mg administrată la ora 12 și restul de 2/3 la ora 20, a redus atît nefrotoxicitatea preparatului (estimată prin *clearance*-ul creatininei și al urinei), cît și amplitudinea circadiană largă a ritmului excreției urinare de litiu (Lambinet și colab., 1981).

Scanned with OKEN Scanner

Efectul antihipertensiv al diureticelor este legat de acțiunea lor natriuretică, scăderea potasemiei reprezentînd una dintre complicațiile majore ale terapiei cu diuretice. În utilizarea hidroclortiazidei, administrarea medicamentului la ore diferite a fost egal efectivă asupra natriurezei, dar a dovedit diferențe circadiene în efectul secundar, hipopotasemia fiind mai frecventă cînd medicamentul a fost administrat după amiaza. Manipularea temporală a terapiei a realizat optimizarea raporturilor terapeutic/toxic (natriureză/kaliureză) prin administrarea medicamentului dimineața (Mills și colab., 1977).

Ritmicitatea circadiană în manifestarea anginei Prinzmetal, de care s-a vorbit mai înainte, cu exacerbarea simptomatologiei în cursul nopții și primele ore ale dimineții, are considerabile implicații în prescrierea medicației. Trebuie avut, astfel, în vedere ca nivelul plasmatic eficient de antagoniști al calciului și/sau nitrați să fie menținut în tot cursul nopții și în primele ore ale dimineții (Araki și Nakamura, 1984).

Alterarea unor ritmuri fiziologice prin administrarea indometacinului dimineața a dus la concluzia că toleranța generală a medicamentului este mai redusă la acest moment al zilei. Cronoterapia cu indometacin a poliartritei reumatoide indică administrarea vesperală a medicamentului cu dublu scop, pentru optimizarea efectului terapeutic (a se vedea cronofarmacodinamia preparatului), cît și a toleranței sale (Clench și colab., 1981). Mai mult, monitorizarea individuală a acrofazei circadiene a durerii artritice în aplicarea tratamentului cu indometacin s-a dovedit a crește cu 50% eficacitatea preparatului și cu 94% toleranța sa. La femeile tinere cu poliartrită reumatoidă, ciclurile de aprox. 30 zile, descrise recent în variația dimensiunii articulației degetelor și a puterii de compresie a mîinii — variația circatrigintană a simptomatologiei, demonstrată de Swannel, 1984 — ar trebui de asemenea luată în considerare în tratamentul cu indometacin al acestor cazuri.

Optimizarea efectelor terapeutice și minimalizarea celor secundare, nedorite, s-a practicat larg în utilizarea corticosteroizilor sintetici și naturali. Cronoterapia cu corticoizi constă în aplicarea tratamentului la anumite ore ale intervalului de 24 ore în scopul evitării inhibiției secreției endogene de cortisol. Pentru persoanele de tip cu activitate diurnă și repaus nocturn (în medie între orele 23—06) acrofaza cortisolului plasmatic apare obișnuit dimineața în jurul orei 08. Cînd se administrează un preparat cortizonic la o oră ce diferă semnificativ de acrofaza cortisolului, de exemplu în doză unică, 10—12 ore mai tîrziu sau mai devreme sau doza zilnică este administrată fracționat, în cantități egale, independent însă de sincronizarea circadiană a pacientului, secreția endogenă de cortisol este inhibată ori redusă și/sau o serie de ritmuri fiziologice circadiene sînt alterate (Reinberg, 1974). Prin tratamentul cu o combinație de corticoizi aleși pentru diferențe de absorbție și metabolizare, administrat în jurul orelor 08 și 15, în funcție de sincronizarea circadiană a pacientului (ciclul individual somn-veghe), s-a realizat o minimalizare a efectelor secundare de supresie suprarenală (Montalbetti, 1974). În tratamentul insuficienței suprarenale prin boala Addison ori hipofizectomie, terapia steroidiană de substituție manipulată temporal — 2/3 sau 3/4 din doza zilnică administrată dimineața

Scanned with OKEN Scanner

în jurul orei 07, și restul dozei mai tîrziu, în jurul orei 23 — a dus la rezultate mai bune decît administrarea homeostatică — 3 doze/zi, înainte ori după mesele principale (Reinberg, 1974).

Trebuie realizat, însă, că, așa cum tratamentul aplicat la un moment corect ales poate îmbunătăți considerabil raportul toxic/terapeutic, tratamentul aplicat la un moment greșit poate duce la micșorarea efectului terapeutic și/sau creșterea efectelor toxice secundare — să omoare gazda în locul tumorii — așa cum s-a arătat recent în studii pe animale de laborator supuse chimic — ori radioterapiei anticanceroase.

Timpul biologic, subliniem, nu trebuie privit simplist, potrivit cu un anume moment al timpului astronomic — o anumită oră din zi, zi a săptămînii ori anotimp al anului — ci trebuie definit ținînd seama de gama largă de sincronizatori din mediu, ce acționează asupra fiecărui individ. Starea de boală, chiar interrelațiile terapeutice înseși, pot duce la o desincronizare internă sau externă, iar în unele cazuri chiar la ieșirea de sub control a sistemului circadian al organismului, așa cum s-a observat, de exemplu, la pacienții supuși la radioterapie. Aplicarea cronobiologiei în medicina clinică va cîștiga substanțial prin stabilirea unor funcții de referință cu ritmicitate în diferite domenii de frecvență, ușor măsurabile, de preferat prin metode automate, neinvazive, cu posibilitatea computerizării rezultatelor, care să permită monitorizarea pacientului pentru urmărirea sincronizării sistemului său periodic în cursul terapiei. Tehnologia necesară furnizării unor astfel de informații există, eficiența aplicării sale în medicina clinică rămîne încă în momentul de față o chestiune de perspectivă. De mare interes și importanță pentru viitor vor fi, de asemenea, implicațiile cronobiologiei în viața și funcționarea efectivă în cadrul zborurilor interplanetare, în stațiile de lucru din spațiile extraterestre — domeniu nou, al medicinei viitorului.

Bibliografie

ARAKI H., KOIWAYA Y., NAKAGAKI O., NAKAMURA M. — *Circulation*, 1983, 67, 995—1 000.

ARAKI H., NAKAMURA M. — *Int. J. Cardiol.*, 1984, 5, 402—405.

ASLANIAN N. L., ASSATRIAN D. G., BAGDASSARIAN R. A., KURGINIAN A. G., SHUKHIAN V. M — *Chronobiologia*, 1978, 5, 251—262.

BRISSE B., BENDER F., GRADAUS D., GULKER H., SCHWIPPE G., DRAMANN H., KUHS H. — *Chronobiologia*, 1979, 6, 81.

CLENCH J., REINBERG A., DZIEWANOWSKA Z., GHATA J., SMOLENSKY M. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 20, 359—369.

DE VECCHI A., HALBERG F., SOTHERN R. B., CANTALUPPI A., PONTICELLI C. — Circaseptan rhythmic aspects of rejection in treated patients with kidney transplant, în : „Chronopharmacology and chronotherapeutics", C. A. Walker, C. M. Winget, K. F. A. Soliman (sub red.), Florida A and M. Univ. Foundation, Tallahassee, Florida, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul imunochimic în medicina internă

MARIA TIȚEICA, T. IONESCU-DOROHOI

Dezvoltarea impetuoasă a imunochimiei a dus la adîncirea cunoștințelor fundamentale privind antigenele, anticorpii, interacțiile antigen-anticorp, structura și funcțiile sistemului complement. În același timp, laboratorul clinic a diversificat metodele de diagnostic cu numeroase analize imunochimice, care permit obținerea de noi informații asupra unor boli, realizează monitorizarea bolnavilor în cursul tratamentului, constituie criterii de prognostic ; cu ajutorul lor au putut fi conturate și noi entități nosologice.

Metodele imunochimice se bazează pe reacțiile antigen-anticorp. Ele reprezintă un instrument de analiză calitativă sau/și cantitativă pentru diverse proteine, fie proteine-antigen și atunci anticorpul omonim constituie reactivul, fie proteine-anticorp, caz în care reactivul este reprezentat de antigenul omonim. Metodele imunochimice sînt astăzi larg utilizate în importante domenii ale medicinei și biologiei. Datorită rapidității și specificității cu care furnizează informații, ele au dobîndit un rol din ce în ce mai mare în diagnostic.

În alegerea unei metode imunochimice și interpretarea rezultatelor, trebuie să se țină seama de informațiile ce le poate aduce o tehnică sau alta (sensibilitate, date calitative sau cantitative) ; de faptul că o proteină poate fi determinată prin mai multe metode sau printr-una singură, de posibilitatea ca o proteină să fie implicată în diferite boli (imunoglobuline, anticorpi antinucleari, proteina C-reactivă) sau să fie specifică, în anumite limite, unei singure afecțiuni (antigen HBs, antigen carcinoembrionar, anticorpi ASLO) ; de faptul că majoritatea proteinelor patologice (proteina C-reactivă, alfa-fetoproteina, antigenul carcinoembrionar) se găsesc și la subiecții normali, dar la valori decelabile numai prin metode foarte sensibile.

Tabelul I redă o clasificare a metodelor imunochimice utilizate în laboratorul clinic, prezintă domeniul lor de sensibilitate și exemplifică aplicabilitatea lor.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1

Metode şi tehnici imunochimice utilizate în laboratorul clinic, cu exemple de aplicare

Metoda	*Tehnica*	*Sensibilitate (µg/ml)*	*Aplicare*	*Informaţii*
PRECIPITARE				
— mediu solid (difuziune)	— difuziune simplă (Mancini)	2—10	Ig, C_3, transferina, alfa-1-antitripsina	CT
	— difuziune dublă (Ouchterlony)	10—20	AFP, CRP, AgHBs, AcHBs, PDF	CL
	— difuziune+migrare în cîmp electric			
	imunoelectroforeza	50—200	Ig	CL
	contraimonoelectroforeza	3—20	AFP, AgHBs, AcHBs,	CL
	electroimunodifuziunea	0,5—2	IG, IgAs, AFP	CT
	imunoelectrofixarea	3—20	comp. M	CL
mediu lichid		3—20	Ig-nefelometric	CT
			crioglobuline	CL
			CIC	CT
			CRP	CL
— AGLUTINARE—INHIBAREA AGLUTINĂRII	— latex	1—20	Latex-FR	CL
	— hematii	0,005—0,5	FR (Waaler-Rose)	CT
			test Coombs	CL / CT
			mioglobin-test	CT
			hCG (DIS)	CL / CT
NEUTRALIZAREA				
HEMOLIZĂ IMUNĂ		0,01—0,05	titru ASLO	CT
		0,1—0,5	C-imunohemolitic	CT
REACTIVI MARCAŢI		0,1—0,5	AAN	CL / CT
— fluorocromi	— imunofluorescenţa	0,02—0,05	AcADNn, AFP, AgHBs	CT
— enzime	— enzimimunoanaliza (ELISA)	0,0001—0,005	AFP, IgE, AgHBs	CT
— izotopi radioactivi	— radioimunoanaliza (RIA)			

Ig = imunoglobina; C = complement; C_3 = componenta C_3 a sistemului complement; AFP=alfa-fetoproteina; CRP = proteina C-reactivă; AgHBs=antigen HBs; AcHBs = anticorp HBs; PDF=produşi de degradare ai fibrinogenului; CIC = complexe imune circulante; comp. M = componente monoclonale; hCG=hormon gonadocorionic; DIS=diagnostic imunologic al sarcinii; FR=factor reumatoid; AAN = anticorpi antinucleari; AcADNn=anticorpi ADN nativ; CL=calitativ; CT=cantitativ.

Scanned with OKEN Scanner

Analizele imunochimice din practica medicală depind în primul rînd de reactivii biologici pe care instituțiile producătoare le pun la dispoziția laboratoarelor de teren. De aceea este bine ca medicul clinician să cunoască posibilitățile actuale din țara noastră și în special asupra lor vom insista în această prezentare.

De reactivi imunochimici cu anticorpi monoclonali nu dispunem încă. Acești anticorpi se obțin cu ajutorul unor hibridome, realizate prin fuzionarea unor limfocite B formatoare de anticorpi cu celule de mielom avînd o enormă capacitate de sinteză. Hibridomele reprezintă o singură clonă și permit obținerea de cantități practic nelimitate de anticorpi, cu un înalt grad de specificitate.

Reacțiile de precipitare în gel de agar/agaroză sînt astăzi foarte mult utilizate ca metode calitative și cantitative ; în unele, reactanții difuzează în gel conform legilor fizice ale difuziunii, în altele difuziunea reactanților este accelerată de un cîmp electric.

În *dubla difuziune Ouchterlony,* reactanții sînt depuși în godeuri ștanțate într-un strat de gel de agar/agaroză. Acolo unde se întîlnește antigenul cu anticorpul, rezultă o linie de precipitare, vizibilă cu ochiul liber. Metoda este calitativă și se folosește, în special, pentru a pune în evidență diverse proteine patologice ca : *proteina C-reactivă, antigenul HBs, anticorpii HBs, alfa-fetoproteina, lanțuri ușoare lambda* și *kappa, produși de degradare ai fibrinogenului* ș.a. Deși nu este o metodă de mare sensibilitate, dubla difuziune este totuși foarte utilă, datorită marii simplități de execuție și vitezei de răspuns (rezultatul se conturează după 2 ore).

Prezența de *proteină C-reactivă* (CRP), decelată prin dubla difuziune, este un indicator util în diagnosticul și urmărirea unor boli reumatice și colagenoze, în diagnosticul cardiopatiei ischemice și bolilor neoplazice. Pentru monitorizarea afecțiunilor maligne este valoroasă și determinarea cantitativă a acestei proteine patologice (prin metoda Mancini). CRP se mai poate vizualiza și printr-o tehnică de precipitare în mediu lichid (testul capilar).

Imunodifuziunea radială simplă Mancini, metodă cantitativă cu o bună precizie, permite măsurarea unui număr mare de proteine individuale, a căror proporție redusă în ser sau în alte umori nu permite cantificarea lor prin metode biochimice. Pentru fiecare proteină este necesar serul monospecific corespunzător, înglobat într-un gel de agar, în care se decupează godeuri ce se umplu cu serul de cercetat. Proteina-antigen din ser difuzează radial, se întîlnește cu anticorpii omologi, formîndu-se în jurul godeului un inel de precipitare, al cărui diametru este proporțional cu proteina conținută în lichidul examinat. Pentru unele proteine dispunem de imunoplăci : sînt plăci de plastic, care conțin gelul de agar amestecat cu serul monospecific, avînd godeurile ștanțate. În acest caz, imunodifuziunea radială Mancini devine o metodă ușor de executat, toată tehnica preparativă fiind preluată de instituția producătoare de reactivi. Tehnica Mancini este folosită în special pentru determinarea cantitativă de : *imunoglobuline IgG, IgA, IgM* (analiza denumită imunogramă), apoi *IgD, componentele complementului* C_3, C_4, C_{12} *transferina, alfa-1-antitripsina, lanțuri ușoare lambda și kappa, beta 2-microglobulina* ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

Noi aparate și metodologii, mai precise, dar și mult mai costisitoare, tind să înlocuiască determinările cantitative de proteine obținute prin imunodifuziunea radială Mancini cu reacții antigen-anticorp în mediu lichid și înregistrare rapidă și automată a rezultatelor : autoanalizatorul pentru imunochimie Beckmann sau laser-nefelometrul Behring.

Din grupa metodelor de precipitare în gel care folosesc deplasarea reactanților în cîmp electric, trebuie menționată, în primul rînd, însăși *electroforeza în gel de agar* (sau alte geluri, ca acetatul de celuloză), pentru importanța pe care o prezintă în diagnosticul imunochimic, fără să fie ea însăși o metodă imunologică. Ea este cea care vizualizează cu claritate, prezența unei *componente monoclonale* în ser sau urină.

Contraimunoelectroforeza este o dublă difuziune, care are loc în cîmp electric. Folosită mult pentru a pune în evidență *antigenul HBs*, are avantajul unei mai mari sensibilități și viteze de răspuns față de metoda Ouchterlony.

Electroimunodifuziunea Laurell se poate considera o metodă Mancini în cîmp electric. Serul monospecific este și aici înglobat în gel, iar serul care conține proteina-antigen pe care dorim să o măsurăm este introdus într-un godeu. Datorită curentului electric, care antrenează într-un singur sens proteina-antigen, precipitatul ia forma unei rachete, a cărei lungime este proporțională cu conținutul serului în proteina-antigen respectivă. Metoda Laurell este mai sensibilă decît metoda Mancini, dar de execuție mai delicată, astfel încît nu a intrat încă în uzul curent al laboratoarelor clinice.

Imunoelectroforeza, cu atrăgătoarea ei imagine prezentînd multiple arcuri de precipitare, care reprezintă tot atîtea proteine diferite, nu constituie o analiză valoroasă pentru laboratorul de diagnostic. Imunoelectroforeza este utilă, dar nu necesară, numai în studiul gamopatiilor monoclonale. Este o metodă calitativă, care prezintă componenta monoclonală într-un arc cu morfologie anormală, în comparație cu arcul dat de aceeași imunoglobulină dintr-un ser normal. Informații mai precise aduce metoda Mancini, care determină cantitatea imunoglobulinei monoclonale, după ce electroforeza în gel a indicat prezența ei în ser (sau urină). Practic, electroforeza în gel și imunograma definesc calitativ și cantitativ o componentă monoclonală, iar imunoelectroforeza, în acest caz, nu este decît o metodă ilustrativă, pe care o practicăm încă doar pentru frumusețea imaginii pe care o oferă.

Imunoelectrofixarea tinde să înlocuiască imunoelectroforeza în studiul componentelor monoclonale. În această tehnică, se realizează precizarea naturii unei componente monoclonale prin executarea mai multor electroforeze în gel și tratarea fiecăreia cu alt antiser monospecific anti-imunoglobulină și anti-lanț ușor.

Gamopatiile monoclonale sînt boli nu tocmai rare și deseori diagnosticul s-a datorat folosirii investigațiilor imunochimice, acolo unde apăreau analize de *screening* proteic anormale. Dacă o V.S.H. deosebit de crescută, probe de disproteinemie profund alterate în afara oricărei afectări hepatice sau o proteinurie inexplicabilă pot constitui un semnal de alarmă, prima informație ușor de obținut pentru decelarea unei *componente monoclonale* este electroforeza în gel. Urmează studiul

Scanned with OKEN Scanner

amănunțit al acesteia, prin determinări cantitative de imunoglobuline, studiul lanțurilor ușoare și, ilustrativ, imunoelectroforeza sau imunoelectrofixarea. Este indispensabil să cercetăm totdeauna în paralel proteinele serice și cele urinare, acestea din urmă fiind, în special, importante în diagnosticul mieloamelor micromoleculare (Bence-Jones). Desigur că o informație imunochimică poate fi interpretată numai în corelație cu tabloul clinic și hematologic, pentru a nu eticheta în mod eronat o gamopatie monoclonală benignă drept un mielom.

Crioglobulinele se vizualizează ușor prin precipitarea lor în ser păstrat la +4°C. Studiul imunochimic al crioprecipitatului stabilește apoi natura proteinei patologice (IgG, IgM sau mixt).

Deficitele de imunoglobuline se determină prin tehnica Mancini. O mențiune specială trebuie făcută pentru imunoglobulina A secretorie — IgAs — care se cercetează cel mai ușor în saliva bolnavilor, arătînd valori crescute în tuberculoză, valori nule în cancerul pulmonar și ușor variabile în bronhopneumopatia cronică obstructivă. Deficitul de *alfa-1-anti-tripsină* se apreciază tot prin metoda Mancini, folosind imunoplăci ce conțin ser anti-alfa-1-antitripsina. Urmărirea acestui deficit are valoare în pneumologie, pentru explicarea unor emfizeme.

În diagnosticul și supravegherea lupusului eritematos diseminat (LED), de o mare utilitate practică este determinarea *complementului seric*, care scade perioadele de activitate a bolii. Simplitatea de execuție a metodei Mancini pentru determinarea componentei C_3 face ca această analiză să înlocuiască metoda imunohemolitică de determinare a complementului total, mult mai laborioasă și cu multiple surse de eroare.

Dacă dozarea complementului seric în poliartrita reumatoidă (PR) nu este de mare importanță practică, dozarea complementului în lichidul sinovial ajută diagnosticul diferențial între o artrită în cadrul unei PR (valori foarte mici de complement) și o artrită inflamatorie acută (valori foarte mari de complement).

Curba complementului poate constitui un criteriu de prognostic în ciroza hepatică : valorile complementului scad proporțional cu gradul de insuficiență hepatică. În neoplasmul hepatic primitiv, se observă, însă, valori foarte mari de complement seric. Acest parametru poate constitui o dată de diagnostic diferențial între o ciroză hepatică cu insuficiență hepatică avansată și o ciroză complicată cu un adenocarcinom hepatic.

În patologia renală, analize imunochimice de precipitare în gel ajută diagnosticul și monitorizează unele afecțiuni. Astfel în glomerulonefrita acută poststreptococică, valoarea complementului este prăbușită în perioada de stare și revine în limite normale în timpul vindecării. *Indicele de selectivitate* în sindroamele nefrotice se obține prin corelarea într-o formulă matematică a valorii unei proteine cu greutate moleculară mare (IgG) și a unei proteine cu greutate moleculară mică (transferina), măsurate prin metoda Mancini în ser și urină. Acest indice diferențiază proteinuriile selective de cele neselective, ceea ce are implicații terapeutice și prognostice importante.

Trebuie amintite și *complexele imune circulante*, care se pot pune în evidență ușor prin metoda PEG-precipitării. Prezența lor în ser con-

Scanned with OKEN Scanner

stituie mai degrabă un parametru de monitorizare a bolnavilor cu afecțiuni autoimune, decît un criteriu de diagnostic.

Alte metode. Serologia clasică se execută în tuburi, repartizarea reactanților făcîndu-se cu pipete gradate. Adoptarea de *micrometode în serologie*, executate în plăci de plastic tip Institut Cantacuzino, cu repartizarea ingredientelor cu picătura, constituie o modernizare ce reprezintă o mare economie de reactivi, timp și efort de lucru. Volumul de reacție în aceste micrometode este în general de 4 picături, ceea ce corespunde cu aproximativ 0,1 ml. Aceasta reprezintă o micșorare a volumului de reacție de 10—30 ori pentru diversele metode, fără a influența rezultatele, care sînt aceleași prin micrometode și prin metodele clasice în tub. De această miniaturizare au beneficiat metode ca : reacția Waaler-Rose, reacția ASLO, titrarea aglutininelor la rece, dozarea complementului imunohemolitic, ca și mult folosita reacție de fixare a complementului (RFC).

Aglutininele la rece se întîlnesc în unele anemii hemolitice autoimune, în limfoame maligne, frecvent în mononucleoza infecțioasă și pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*. Pentru *titrarea aglutininelor la rece*, reacția antigen-anticorp este direct vizibilă, căci antigenul este reprezentat prin hematiile a căror interacție cu anticorpii dă naștere hemaglutinării, fenomen decelabil cu ochiul liber.

În *reacția Waaler-Rose*, perechea antigen-anticorp este reprezentată de *factorii reumatoizi* prezenți în serul bolnavului și gamma-globulina din amboceptorul de iepure fixată pe hematii de berbec. Folosirea acestor hematii-suport face vizibilă, printr-o imagine de hemaglutinare, interacția dintre un antigen proteic și anticorpii săi.

În ultimul timp, s-a trecut cu succes, pentru reacția Waaler-Rose, la folosirea de hematii de berbec stabilizate prin tratare cu formol și amboceptor stabilizat într-o soluție stoc fenolată. În felul acesta, laboratoarele clinice au oricînd la dispoziție un reactiv stabil, care își păstrează nemodificat însușirile timp de 1 an. Totodată, tehnica preparativă a serului de bolnav s-a simplificat mult : mai este necesară inactivarea serului, căci prezența complementului nu influențează hematia stabilizată ; de asemenea, nu este necesară adsorbția serului, căci anticorpii naturali anti-hematii de berbec nu au acțiune asupra hematiilor stabilizate. Folosirea de reactivi stabilizați în reacția Waaler-Rose a transformat metoda originală laborioasă într-o metodă de execuție foarte ușoară.

În *reacția ASLO*, interacția antigen-anticorp are loc între streptolizină (reactiv) și *anticorpii antistreptolizină O* din serul bolnavului. Pentru vizualizarea acestei reacții antigen-anticorp este necesară adăugarea de hematii-test (hematii de om, ușor accesibile laboratoarelor clinice), care indică dacă streptolizina a fost sau nu neutralizată, adică dacă serul bolnavului a conținut sau nu anticorpi antistreptolizină. Stabilirea titrului ASLO se face practicînd diluții de ser de bolnav în scară geometrică cu rația 1,5.

Dozarea complementului total printr-o reacție de imunohemoliză a fost, în mare parte, înlocuită, în practica laboratorului clinic, prin dozarea componentei principale a complementului C_3 cu metoda Mancini, tehnică mult mai simplă, reproductibilă și mai ușor de standar-

Scanned with OKEN Scanner

dizat. Totuși, dozarea imunohemolitică a complementului își păstrează valoarea în special în studiul bolilor renale. Micrometoda, folosind ca punct final hemoliza 50%, constituie o mare simplificare, furnizînd rezultate foarte utile informării clinice.

Miniaturizarea RFC a trecut prin mai multe etape, cu scăderea progresivă a volumului de reacție de la 5 ml (tehnica clasică a lui Wassermann) la 1 ml (tehnica Ida Bengston), apoi la 0,4 ml (tehnica Bredstreet și Taylor) și, în sfîrșit, la 0,125 ml (tehnica Atlanta-Georgia). RFC este una din metodele serologice de largă răspîndire, în care o reacție antigen-anticorp este vizualizată prin adăugarea unui sistem imunohemolitic compus din complement, hematii de berbec și hemolizină. RFC se folosește astăzi în peste 100 sisteme antigen-anticorp, iar micrometoda cu un volum total de 0,125 ml reprezintă o mare simplificare, fiind cea care tinde să fie standardizată pentru diversele sisteme antigen-anticorp în care se aplică.

Hemaglutinarea pasivă este o metodă în care reactivi proteici sînt fixați pe suprafața unor hemati-suport, inerte imunologic în sistemul în care se lucrează, după prealabila modificare a membranei hematiilor prin tanare. În felul acesta, proteina-reactiv se combină cu proteina omologă din serul bolnavului formînd un complex antigen-anticorp, care antrenează aglutinarea hematiilor-suport. Această metodă imunochimică a avut un mare răsunet, deoarece este mai sensibilă decît RFC și, totodată, este de execuție mai ușoară. Dacă pentru RFC sînt necesari, afară de serul bolnavului, 4 reactivi biologici, reacția de hemaglutinare pasivă folosește un singur reactiv, cel mult 2 în varianta de hemaglutino-inhibare. În ultima vreme, s-a făcut un mare pas înainte în standardizarea acestei metode prin folosirea de hematii stabilizate — hematii tratate cu formaldehidă sau glutaraldehidă — ale căror însușiri rămîn constant aceleași pe o perioadă lungă de timp.

Tehnicile de hemaglutinare pasivă se execută în plăci de plastic cu godeuri tip Institut Cantacuzino și sînt folosite în multe domenii. Diagnosticul imunologic al sarcinii (DIS), realizat printr-o reacție de hemaglutino-inhibare, s-a extins în toată țara, înlocuind metoda biologică Galli-Mainini, astăzi părăsită pe plan internațional. Decelarea de *hormon gonadocorionic* (hCG) prin această reacție imunochimică stabilește diagnosticul de sarcină după 10—14 zile de întîrziere a ciclului menstrual și permite diagnosticul diferențial între sarcina normală, sarcina patologică și boala trofoblastică prin determinări cantitative de hCG.

În *mioglobin-test* se determină *mioglobina* în serul bolnavilor cu infarct miocardic recent instalat, printr-o reacție de hemaglutino-inhibare. Rezultatul pozitiv al mioglobin-testului precede modificările enzimatice și electrocardiografice.

Au fost imaginate și variante de hemaglutinare pasivă, de execuție rapidă pe lamă, pentru diagnosticul poliartritei reumatoide și a altor afecțiuni.

Latex-aglutinarea este un alt tip de analiză imunochimică, ce s-a impus datorită marii sale viteze de răspuns — 3-5 minute — ceea ce

justifică denumirea dată de unii producători de „Rapi-Tex". Metoda a fost aplicată în numeroase sisteme antigen-anticorp. Latexul (particule de polistiren) constituie suportul inert pe care se fixează reactivul (după caz are funcție de antigen sau anticorp). Cînd acesta formează un complex antigen-anticorp cu proteina omonimă din serul bolnavului, particulele de latex aglutinează, dînd o imagine vizibilă, care traduce faptul că interreacția antigen-anticorp a avut loc. Reacția latex a fost imaginată pentru a evidenția *factorii reumatoizi*. Ulterior, folosirea latexului s-a extins pentru vizualizarea *anticorpilor ASLO*, a *CRP*, a *IgM* în sînge de cordon ombilical, a *hormonului gonadocorionic* din urina femeilor gravide, a *mioglobinei* în serul bolnavilor cu infarct de miocard recent instalat ș.a. De aceea, pentru reacția latex, trebuie totdeauna specificată proteina căutată.

Domenii ale imunochimiei de mare actualitate sînt cele folosind *anticorpi marcați*. Cele mai uzuale substanțe de marcare, în ordinea cronologică a introducerii lor, sînt : izotiocianatul de fluoresceină, care dă o strălucire caracteristică la examenul microscopic în lumină ultravioletă (Coons, 1942), apoi radioizotopii, care se măsoară cu contoare de scintilație (Yalow și Berson, 1960) și, mai recent, enzimele, a căror acțiune asupra unui substrat specific dezvoltă o culoare ce se măsoară spectrofotometric (Engval și Perlman, 1971).

Imunofluorescența permite recunoașterea rapidă a unei interacții antigen-anticorp, dacă unul din reactanți constituie o parte dintr-o structură biologică (celulă sau țesut). Cu ajutorul ei, s-a reușit, în studiul bolilor imunologice, vizualizarea a numeroși autoanticorpi, care se fixează pe un suport celular specific. În laboratoarele clinice, s-a impus tehnica imunofluorescenței indirecte, căci reactivul de developare al reacției antigen-anticorp este mereu același : ser anti-gammaglobulină umană, cuplată cu izoticcianat de fluoresceină. Reușita acestei metode depinde de o tehnică preparativă corectă, de un reactiv de bună calitate, de un microscop de fluorescență bine pus la punct (microscopul de fluorescență MC 9, produs de IOR, corespunde întrutotul acestei cerințe) și de examinarea efectuată de un microscopist cu experiență.

O dificultate practică ce însoțește tehnica imunofluorescentă este diferențierea între colorarea specifică a reacției antigen-anticorp și fluorescența nespecifică. Aceasta nu este o reacție imunologică, ci se datorează aderenței proteinei marcate de țesut. Colorarea nespecifică este difuză, diminuează contrastul fondului și face dificilă uneori citirea reacțiilor specifice. De aceea, pentru analize speciale, se recomandă efectuarea examinării microscopice de către 2—3 persoane lucrînd independent, pentru a crește gradul de încredere al unei citiri, care este subiectivă.

Dintre diversele tipuri de autoanticorpi imunofluorescenți, *anticorpii antinucleari* sînt cel mai mult cercetați. Prezența lor în boala lupică este obligatorie în fazele active ale bolii, fără să constituie totuși un criteriu specific. Informația crește în precizie prin stabilirea titrului acestor anticorpi. Titruri peste 1/100 se găsesc în formele acute de

Scanned with OKEN Scanner

boală lupică, colagenoze mixte, sindrom Sjögren. Titruri joase sînt întîlnite în boala lupică inactivă, unele boli neoplazice (carcinom gastric, carcinom pulmonar), la unii pacienți după administrarea de hidralazină sau antiepileptice.

Mai specifici pentru boala lupică sînt anticorpii anti-ADN nativ, care se pot vizualiza tot printr-o metodă imunofluorescentă sau altă metodă de marcare (radioimunoanaliză sau enzimimunoanaliză).

Radioimunoanaliza (RIA). Introducerea radioimunoanalizei ca tehnică de determinare cantitativă a unui număr mare de proteine prezente în lichidele biologice în cantitate foarte mică a constituit un imens progres în multe domenii ale patologiei. Metoda s-a născut în cadrul endocrinologiei și a fost preluată de multe alte discipline medicale și nemedicale. Numărul substanțelor dozate prin RIA trece de 500, multe din ele neputînd fi măsurate prin altă metodă. Superioritatea radioimunoanalizei constă în marea ei sensibilitate. Este cea mai sensibilă metodă imunochimică. Dar aparatura costisitoare (echipament nuclear) reactivii scumpi și de mînuire delicată, personalul de calificare specială, limitează folosirea metodelor RIA numai în centre special amenajate și utilate.

Enzimunoanaliza. Îngrădirile impuse de metodele RIA, datorită folosirii de radioizotopi nocivi, explică de ce metodele imunochimice folosind ca agent de marcare enzime au cîștigat rapid teren și tind să fie aplicate în toate laboratoarele clinice. Dintre diversele variante de enzimunoanaliză, cel mai mult folosită pentru diagnostic este ELISA („enzyme-linked-immuno-sorbent-assay"). Reactivul este fixat pe un suport de plastic (tub, godeu sau bilă).

Enzimele de marcare curent folosite sînt fosfataza alcalină (al cărei substrat specific este p-nitrofenilfosfatul) și peroxidaza (al cărei substrat specific este ortofenildiamina). Culoarea galbenă care se dezvoltă se citește la un spectrofotometru, aparat ce se găsește în orice laborator clinic obișnuit. Sensibilitatea metodelor ELISA se apropie de sensibilitatea metodelor RIA. Metodele ELISA, ca și metodele RIA, sînt folosite pentru determinarea unui număr foarte mare de protiene.

Producătorii de reactivi biologici realizează mereu noi truse ELISA pentru determinarea diverselor proteine cu rol în patologie. Dintre metodele de determinare de *ADNn,* metoda ELISA este cea care tinde să devină accesibilă tuturor laboratoarelor. De asemenea, cantificarea de *IgE,* valoroasă în boli alergice, se poate realiza printr-o tehnică ELISA.

Avînd în vedere progresele ultimilor ani privind diversificarea reactivilor imunochimici de producție indigenă, permanenta preocupare de a asimila noi sortimente și de a introduce noi tehnici și micrometode imunochimice, în tabelul 2 se exemplifică domeniile de aplicare și proteinele ce pot fi determinate de către majoritatea laboratoarelor clinice. Se menționează dacă informațiile sînt calitative sau/și cantitative, posibilitățile de investigare previzibile într-un viitor apropiat (notate cu *), precum și informațiile care în prezent pot fi obținute numai de la institute sau unități specializate din țară (notate cu **).

Scanned with OKEN Scanner

Analize imunochimice în diverse domenii de patologie

Afecțiuni	*Analize imunochimice*	
	Calitative	*Cantitative*
— hematologice	lanțuri ușoare kappa și lambda crioglobuline	IgG, IgA, IgM, IgD, transferină, test Coombs, beta$_2$-microglobulină* lanțuri ușoare** aglutine la rece
— reumatismale, inflamații acute și cronice	CRP, AAN, crioglobuline	IgG, IgA, IgM, FR (latex, Waaler-Rose*) ASLO, Latex MAP, CIC**, AAN, AcADNn* aglutine la rece
— alergice		CIC**, IgE**, Cl2
— digestive	AFP, AgHBs	IgG, IgA, IgM, AFP* antigencarcinoembrionar**. AgHBs**, *clearance* IgA/transferină
— respiratorii	CRP	IgG, IgA, IgM, IgA secretor**, CIC**, alfa-1-antitripsina
— cardiace	CRP	mioglobina
— renale	CRP, AFP	C total (hemoliza 50%), C_3, CIC**, indice de selectivitate. beta$_2$-microglobulină*
— genitale	AFP, hCG	hCG, AFP*, CIC**. PDF

pentru explicarea prescurtărilor, vezi tabelul 1

* = posibilități de investigare într-un viitor apropiat

** = informații care în prezent pot fi obținute numai de la institute sau unități specializate din țară

Metodele imunochimice trebuie executate cu multă grijă, căci reactivii, fiind biologici, pot prezenta modificări calitative de la lot la lot. O deosebită atenție în mînuirea lor, ca și folosirea în fiecare zi de lucru și pentru fiecare tip de analiză a unor seruri de control cu însușiri cunoscute, crește gradul de încredere al rezultatelor obținute. Aplicarea metodelor standardizate recomandate de producătorii de reactivi, realizarea permanentă a controlului de calitate intern și participarea periodică la controlul de calitate extern interlaboratoare, duce la obținerea unor rezultate fiabile, pe care se pot baza medicii clinicieni în elaborarea diagnosticelor și supravegherea cazurilor.

Analizele imunochimice capătă reala lor importanță practică atunci cînd laboratorul eliberează rezultate fiabile iar medicul clinician urmărește valoarea lor diagnostică în diferite cazuri clinice, apreciind gradul

Scanned with OKEN Scanner

de încredere al informației. Permanentul dialog clinică-laborator contribuie la corecta rezolvare a multor situații complexe, care pot fi lămurite numai printr-o bună colaborare interdisciplinară.

* * *

Întrucît într-un viitor apropiat laboratoarele clinice ale rețelei sanitare din țara noastră vor dispune de truse imunochimice pentru determinarea cantitativă de alfa-fetoproteină și beta$_2$-microglobulină, prezentăm în cele ce urmează semnificația clinică a acestor două proteine.

Alfa-fetoproteina (AFP), principala proteină serică decelată în stadiile inițiale ale vieții fetale, este o glicoproteină cu o greutate moleculară de aproximativ 70 000 daltoni. Sintetizată în țesuturile derivate din sinusul endodermal, valorile ei scad de la 200—350 mg% în săptămînile 12—16 ale vieții intrauterine la 2—20 mg% în momentul nașterii, la adultul normal decelîndu-se între 0,001—0,004 mg%.

La adult, valori serice ridicate se pot întîlni în : carcinomul hepatocelular, hepatocolangiom, hepatoblastom, teratoblastom, neoplasme testiculare, ovariene sau gastrice, în hepatite acute și ciroze hepatice. De asemenea, ea poate fi prezentă și în cancerul hepatic secundar, mai ales cel cu punct de plecare pancreatic sau colic.

Incidența și valorile cele mai mari ale AFP se intilnesțc, cu precădere, în cancerul hepatocelular, afecțiune în care se pot înregistra valori de pînă la 740 mg%. În funcție de prezența sau absența valorilor crescute de AFP, se diferențiază două tipturi de cancer hepatic primitiv : secretant și nesecretant. Frecvența formei nesecretante, diferit estimată de diverși autori, se situează între 5—30% din cazuri. Nu s-a evidențiat vreo corelație între nivelurile serice ale AFP și manifestările clinice sau biologice ale tumorii, incidența valorilor crescute fiind invers proporțională cu vîrsta și cu 20% mai mare la bărbați.

Determinarea cantitativă a AFP prezintă importanță în cazul urmăririi eficienței terapiei chirurgicale și medicale a unor tumori (în principal de gonade). La gravide, nivelurile serice crescute peste normal reprezintă un indiciu de malformație congenitală a fătului, fapt pentru care țările scandinave au instituit un program de monitorizare a sarcinii bazat în principal pe determinarea de AFP seric matern.

Beta$_2$-microglobulinaa (B_2-m) este o proteină cu greutate moleculară mică (11 800 daltoni) și reprezintă lanțul ușor al moleculei antigenelor majore de histocompatibilitate ale omului (HLA). Are o structură asemănătoare cu unele porțiuni constante ale lanțurilor ușoare și grele ale imunoglobulinelor și este produsă de toate celulele nucleate, dar în principal de limfocite, fiind situată la suprafața lor.

Ca și creatinina, B_2-m este, practic, complet filtrată prin glomerulul renal normal, dar, spre deosebire de creatinină, este complet resorbită și catabolizată de celulele tubului proximal. Rinichiul normal resoarbe 99,9% din B_2-m filtrată, fapt pentru care, în urină, se decelează numai cantități infime. În principal, leziuni sau perturbări ale

Scanned with OKEN Scanner

tubului proximal, chiar în prezența unui filtrat glomerular normal, se însoțesc de scăderea resorbției tubulare și, implicit, de o eliminare crescută a B_2-m.

B_2-m este sintetizată zilnic în cantitate de 150—200 mg (0,13 mg/oră/kgcorp), catabolismul ei fiind în funcție de filtratul glomerular renal.

Valori normale. Concentrația serică la adult este de aproximativ 0,2 mg% (0,1—0,27 mg%), iar concentrația urinară este cuprinsă între 0,05—0,400 mg/24 ore. La un pH urinar sub 6 și la 37°C, B_2-m este degradată în 2 ore, fapt pentru care, în cazul determinării valorii urinare, se indică alcalinizarea urinii înaintea recoltării.

Valori serice crescute ale B_2-m, filtratul glomerular fiind normal, se întîlnesc în :

— unele neoplazii ca : leucemii, limfoame, mielom multiplu, boala Waldenström, adenocarcinom mamar, boala Hodgkin ;

— inflamații cronice care presupun o activitate policlonală a limfocitelor, ca : poliartrita reumatoidă, boala lupică acută (în această boală valorile de B_2-m trebuie interpretate cu prudență, întrucît există posibilitatea prezenței autoanticorpilor anti B_2-m), sindrom Sjögren, sarcoidoză, boala Crohn, limfadenopatia angioimunoblastică, hepatite cronice, ciroze alcoolice, ciroze biliare primitive, sindrom hepatorenal ;

— insuficiențe renale grave și la dializați ;

— anemie falcipară.

Valori urinare crescute (prin creșterea excreției renale datorită alterării tubului proximal) se întîlnesc în :

— administrarea de aminoglicozide nefrotoxice : gentamicină, kanamicină, neomicină ;

— infecții ale tractului urinar superior, creșterea B_2-m fiind un indiciu de lezare tubulară, spre deosebire de infecțiile tractului inferior, la care nivelul de B_2-m este normal ;

— terapia cu săruri de aur și intoxicația cu cadmiu și mercur ;

— boli ale țesutului conjunctiv : poliartrita reumatoidă (în aceste cazuri, creșterea nivelului urinar este posibilă și datorită terapiei cu aur, ciclosporină A), boala lupică acută ;

— nefropatia balcanică, la care decelarea unor valori crescute la persoane aparent sănătoase din zona endemică este un indiciu asupra posibilității ulterioare de apariție a bolii ;

— alte proteinurii tubulare : traumatisme chirurgicale mari, nefrite interstițiale, pancreatite acute, arsuri întinse, gamopatii monoclonale, toxemie gravidică ;

— în cazul transplantului renal, determinarea de B_2-m urinară și serică oferă informații asupra viabilității grefei, posibilității de rejecție precoce sau tardivă.

Valori crescute în LCR : în leucemii cu determinare în sistemul nervos central. Valori crescute în perioadele de remisiune sînt un indiciu al persistenței celulelor blastice în SNC.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

ARNAUD C. și colab. — *Pathol. Biol.*, 1984, *32*, 711—713.

BACH F. J. — Immunologie, Flammarion-Médecine-Science, Paris, 1981.

BATAILLE R. și colab. — *Blood*, 1984, *63*, 468—476.

IONESCU DOROHOI T. — Tehnici imunochimice, în : „Bacteriologie medicală", V. Bîlbîie, N. Poszgi (sub red.), Ed. Medicală, București, 1984.

KEIKO FUKUTAMI și colab. — *J. Urol.*, 1983, *129*, 74—77.

MARCELLI-BARGE A. și colab. — *Pathol. Biol.*, 1983, *31*, 217—220.

MORARU I. — Imunologie, Ed. Medicală, București, 1984.

RICHTER M. A. — Clinical immunology, Williams and Wilkins, Baltimore, Londra, 1982.

STATIUS L. W. și colab. — Beta$_2$-microglobulin and the renal tubule, în : „Non invasive diagnosis of kidney disease", Karger continuing education series, vol. 3, Basel, 1983.

THOMPSON R. A. — Technique in clinical immunology, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1977.

ȚIȚEICA MARIA, HALUNGA-MARINESCU SPERANȚA — Imunologie clinică, în : „Practica laboratorului clinic". Ed. Acad. R.S.R., București, 1984.

VALENTYN R. M., WESTEDT B. M. L. — *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1984, 14, 73—79.

* * * — Institutul Cantacuzino : Reactivi imunochimici, indicații și recomandări pentru practica diagnosticului de laborator, ed. a IV-a, București, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi în hipertensiunea arterială esenţială

L. GHERASIM, MARIA DOROBANŢU

În ultimii 10 ani, studiile clinice şi experimentale privind hipertensiunea arterială (HTA), afecţiunea cardiovasculară cu cea mai mare extensie la populaţia adultă, au adus date noi, care contribuie la o înţelegere mai bună a unora din problemele încă neelucidate ale acestei boli. Ele privesc în special epidemiologia şi etiologia hipertensiunii arteriale, mecanismele sale patologice, ritmul de progresiune al bolii, rolul HTA ca factor de risc al aterosclerozei, metode noi de explorare a bolnavilor hipertensivi, precum şi noi mijloace terapeutice antihipertensive, farmacologice şi nefarmacologice. În cele ce urmează, vor fi prezentate achiziţiile recente numai în domeniile fiziopatologic şi terapeutic ale HTA esenţiale.

Probleme actuale privind patogenia hipertensiunii arteriale esenţiale

Dacă pentru HTA secundară mecanismele patogenice sînt relativ bine cunoscute de exemplu sistemul renină-angiotensină pentru HTA renovasculară şi malignă ; hipersecreţie de catecolamine în feocromocitom, de hormoni tiroidieni în tireotoxicoză ; creşterea debitului cardiac în sindromul hiperkinetic etc.), patogenia HTA esenţiale (HTAE), forma de hipertensiune cea mai frecventă (aproximativ 90% din cazuri), nu este încă deplin elucidată.

Multiplele cercetări epidemiologice, clinice şi terapeutice din ultimii ani demonstrează că HTAE este o boală secundară interacţiunii dintre factorii de mediu şi genetici. Rolul jucat de aceşti factori, individual sau în combinaţie, în apariţia HTA constituie încă o problemă controversată.

Mecanismul principal de producere a HTAE, unanim admis, este creşterea rezistenţei vasculare periferice. Sînt însă numeroase controverse privind factorul iniţiator al acestui mecanism. Se pot sintetiza două puncte de vedere :

Scanned with OKEN Scanner

1) Kaplan Lund-Johansen și colab. consideră că evenimentul inițial îl constituie creșterea debitului cardiac (DC), secundară activității neuronale excesive (probabil de origine hipotalamică) sau sindromului hiperkinetic. Debitul cardiac crescut, prin mecanismul de autoreglare modifică tonusul vascular. Prin persistența sa, în final, se produc modificări structurale ale peretelui arterial de tip hiperplazic, cu reducerea secundară a raportului dintre perete și lumen, ceea ce conduce la creșterea rezistenței vasculare periferice (RVP). Există însă numeroase contraargumente la acest punct de vedere, dintre care mai importante par a fi următoarele : dintre indivizii cu DC crescut, numai o parte dezvoltă HTA ; hipertrofia și nu hiperplazia este modificarea morfologică principală a mușchiului neted vascular ; nu este o îngroșare a peretelui vascular proporțională cu vîrsta ; reducerea acută a debitului cardiac cu propranolol în HTAE nu reduce corespunzător tensiunea arterială ; normalizarea debitului cardiac prin corectarea anemiei în bolile renale cu IRC nu scade TA etc. Se poate deci afirma că între DC și HTA nu este o simplă relație hemodinamică. Creșterea DC poate avea un rol în producerea HTAE labile, dar nu este suficientă, *per se*, pentru dezvoltarea HTA stabile. Poate fi cel mult factor inițiator, în unele forme de HTA, al creșterii rezistenței vasculare periferice.

2) Majoritatea cercetătorilor sînt de acord, însă, că modificarea tonusului, a sensibilității și a răspunsului la agenții presori ai mușchiului neted vascular constituie *primum movens* în creșterea rezistenței vasculare periferice.

Factorii care controlează tonusul arterial, sensibilitatea vasculară și răspunsul la agenții presori ai mușchiului neted vascular sînt :

a) perturbările metabolismului sodiului, secundare ingestiei excesive de sare și/sau activității inadecvate a mineralocorticoizilor, în special aldosteronului, precum și modificările apărute în permeabilitatea membranei celulare și în sistemul de transport transmembranar de ioni;

b) tonusul bazal al proteinelor contractile din arteriolele de rezistență, care depinde de concentrația calciului (Ca) liber intracelular sau intracitoplasmatic și de raporturile intracelulare de cationi Na/Ca ; Na/Mg ; Na/K ;

c) norepinefrina (NE) plasmatică, care, adesea, este *marker*-ul activității sistemului nervos simpatic (SNS) ;

d) nivelul angiotensinei II (AII) circulante.

Fiecare din acești factori poate induce, singur sau în asociere, creșterea rezistenței vasculare periferice. În cele ce urmează, vom analiza rolul fiecărui factor în lumina cunoștințelor actuale.

Sodiul și HTA

Studii epidemiologice (17 ; 20) au relevat perturbările metabolismului sodiului, care sînt asociate cu HTA esențială. În favoarea lor, se înscriu numeroase argumente :

a) incidența crescută a HTA în populația cu ingestie crescută de sare și absența HTA la populația cu aport scăzut de sare (Dahl) ;

Scanned with OKEN Scanner

b) efectul antihipertensiv al restricției severe de sare (Tobian și Page) și a drogurilor natriuretice ;

c) obținerea experimentală de sușe de șobolani cu HTA dependentă de sare (Dahl) ;

d) răspunsul presor prelungit la transfuzia încrucișată de sînge provenind de la un iepure cu HTA renală la altul cu ingestie crescută de sare (Gordon, Drury) ;

e) potențarea efectului hipertensiv al steroizilor prin sare ;

f) perturbările transportului transmembranar de sodiu și creșterea concentrației intracelulare de Na în HTA esențială.

La individul hipertensiv, sodiul are tendința de a se acumula în organism, tendință care depinde de cantitatea de sare ingerată (factorul de mediu) și de capacitatea rinichiului de a excreta Na (93). Relația strînsă care există între TA și balanța sodică este simplu exprimată de *curba presiune-natriureză* (17). La individul normal (fig. 13), relația presiune-natriureză este reprezentată de o linie aproape verticală, care exprimă faptul că balanța sodică se poate realiza chiar în condițiile unei ingestii variabile de sodiu (10—400 mEq/zi), deoarece excreția de sodiu nu este alterată. Ca urmare, TA nu are variații sau ele sînt foarte mici. La individul hipertensiv, se produce o deplasare la dreapta a curbei presiune-natriureză, adică, chiar în condițiile unei ingestii nor-

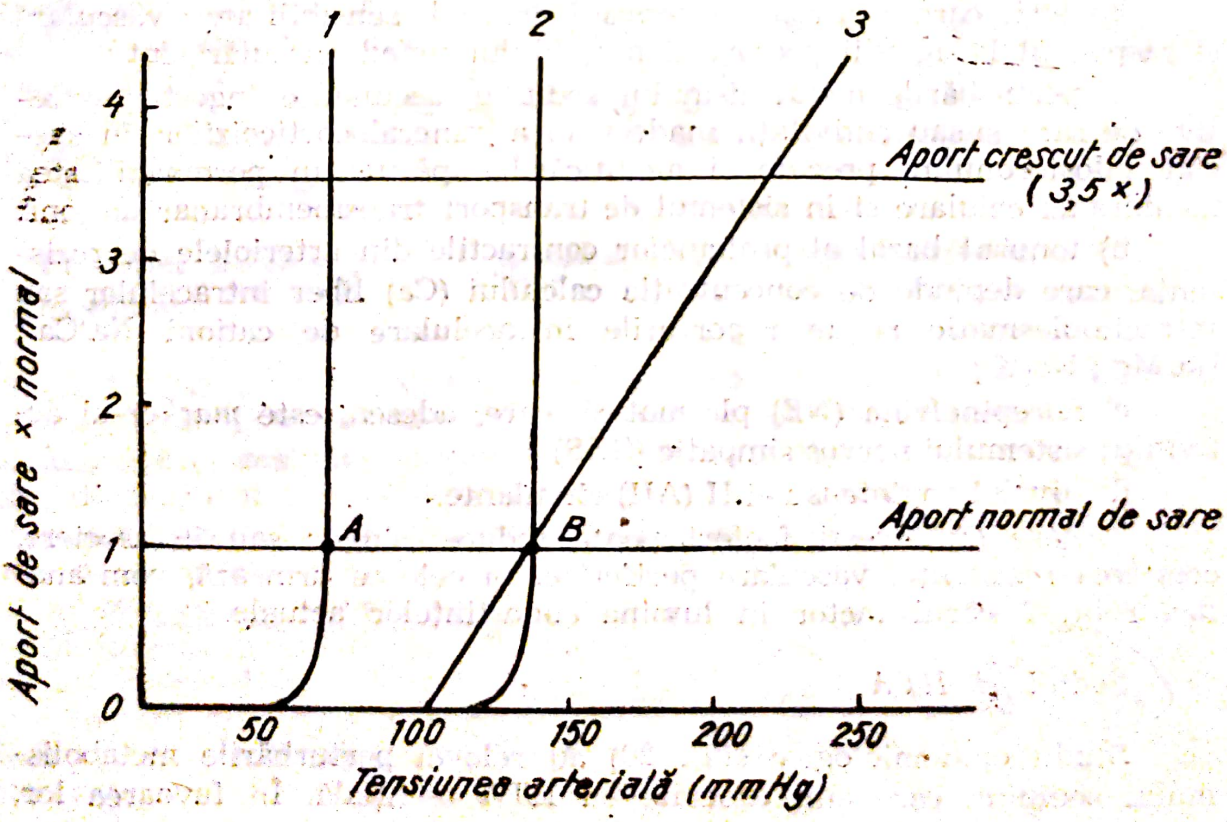


Fig. 13. — Curbe ale raportului presiune-natriureză. Curba 1 : condiție normală. Curbele 2 și 3 : condiții hipertensive, curba 3 reprezentînd condiția hipertensivului cu sensibilitate la sare.

Scanned with OKEN Scanner

male de sare, datorită alterării excreției de sodiu, nivelul TA crește. Creșterile ulterioare ale ingestiei nu mai produc variații ale TA. În schimb, la hipertensivii cu sensibilitate la sare, TA continuă să crească odată cu creșterea cantității de sare ingerată.

Cauzele dereglării excreției de sodiu sînt multiple :

a) defectul tubului contort distal, genetic determinat, în reabsorbția de sodiu. Acest defect genetic, postulat de Borst și De Geus încă din 1963 și asimilat de Guyton în 1977, consta în creșterea sensibilității celulelor tubului contort distal la acțiunea aldosteronului și/sau a factorului natriuretic, relativ recent descoperit (1981) de Wardener. Reabsorbția sodiului la acest nivel mai este influențată și de angiotensina II, kalikreina renală, prostaglandine, ADH, dopamină (Genest) ;

b) fluxul papilar renal anormal. Experimental, s-a demonstrtat că fluxul plasmatic papilar crește în timpul expansiunii volumice sau prin vasodilatație la nivelul medularei renale indusă de prostaglandina E_2 (PGE_2). Creșterea fluxului plasmatic papilar este urmată de reducerea marcată a gradientului de sodiu dintre ansa ascendentă Henle a nefronilor profunzi și *vasa recta* ascendentă, scăzînd semnificativ reabsorbția pasivă de sodiu la nivelul ansei Henle ; în felul acesta crește natriureza (Osgood) ;

c) dereglări în secreția și metabolismul aldosteronului ;

d) scăderea filtratului glomerular (FG) ;

e) creșterea rezistenței vasculare renale cu reducerea consecutivă a fluxului sanguin renal prin hiperreactivitatea sistemului nervos simpatic (SNS) — *via* alfa-receptori —, la indivizii cu sensibilitate crescută la sare. Hiperreactivitatea SNS se manifestă și prin creștetrea reabsorbției de sodiu la nivelul tubului contort proximal și distal și prin efect direct pe celula tubulară ;

f) intervenția factorilor natriuretici ; ideea unei substanțe natriuretice, care scade TA, a fost postulată încă din 1969 de către Dahl, Iwai și Knudsen ; Gonick (1977) a fost primul care a identificat o substanță cu greutate moleculară mică (aproximativ 500), care are capacitatea de a inhiba ATP-aza dependentă de Na^+ și K^+, capacitate de trei ori mai mare decît a ouabainei (Buckalew). Mai recent, Wardener și Mac Gregor (1981) au dovedit legătura dintre această substanță și excreția de sodiu, substanță cunoscută de atunci sub numele de *factor natriuretic plasmatic* (A). Acțiunea sa, rapidă și de scurtă durată, se manifestă prin inhibarea ATP-azei dependentă de Na^+ și K^+ și deci a pompei de sodiu, la nivelul tuturor celulelor (100 ; 101). La nivelul tubului contort distal, inhibarea pompei de sodiu scade reabsorbția renală de sodiu crescînd astfel natriureza (efect antihipertensiv). La nivelul mușchiului neted vascular, inhibarea pompei de Na^+ împiedică efluxul acestui ion, cu creșterea consecutivă a concentrației sale intracelulare, ceea ce, prin mecanism de schimb Na^+—Ca^{++} (Blaustetin), conduce la creșterea concentrației intracelulare a ionilor de calciu. Ionul de Ca stimulează contracția mușchiului neted, apare vasoconstricția arteriolară și, deci,

Scanned with OKEN Scanner

creşterea rezistenţei vasculare periferice (fig. 14). HTA indusă prin acest mecanism s-a dovedit a fi de tip hiporeninemic.

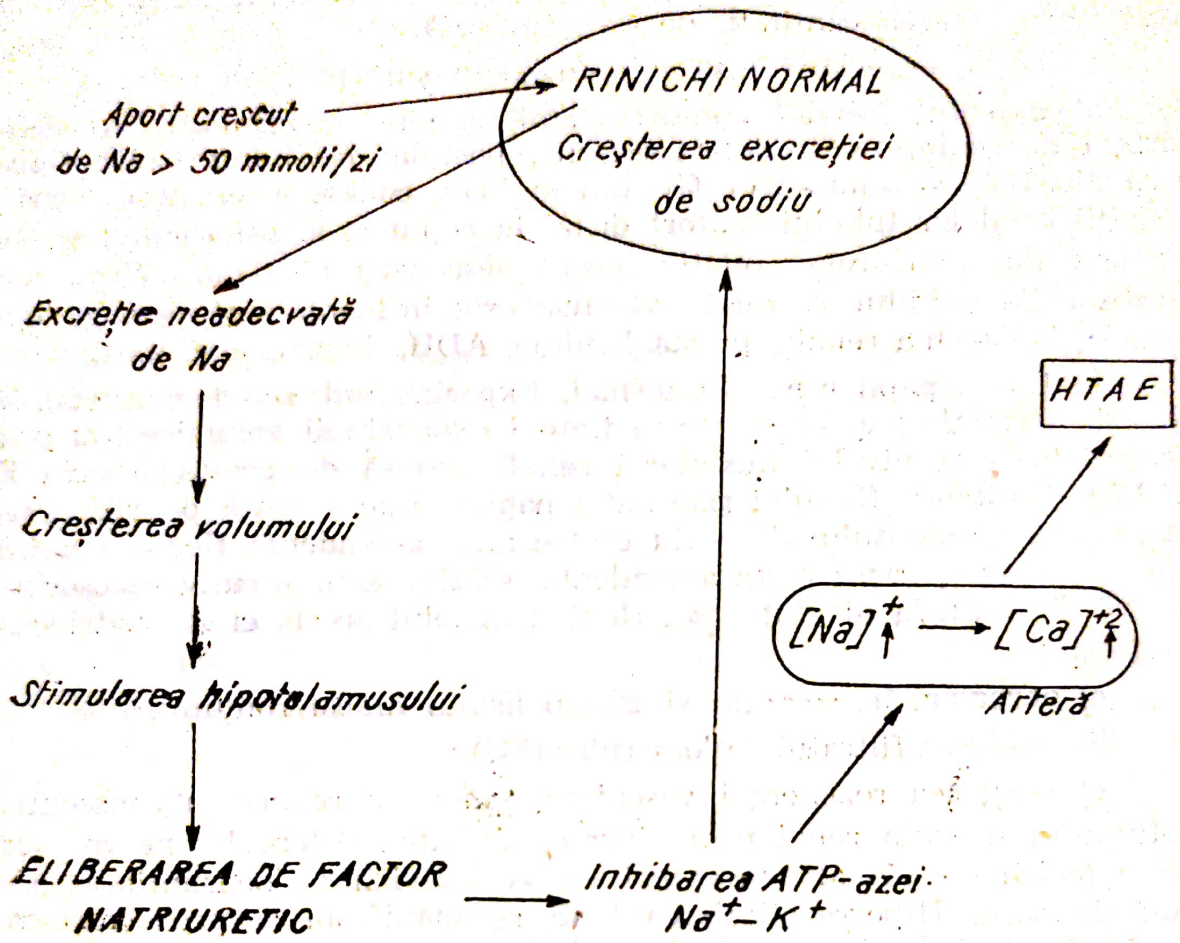


Fig. 14. — Schema privind legătura probabilă dintre factorul natriuretic plasmatic şi hipertensiunea arterială esenţială (după Wardener).

Factorul natriuretic plasmatic este secretat şi eliberat de către hipotalamus (aria anteroventrală a ventriculului trei — AAV_3 —), ca răspuns la încărcarea cu sare şi lichid — *via* volum receptori — şi/sau activării simpatice psihogene.

Mai recent, Thibault, Genest şi colab. (1983) şi apoi Radcliffe (1984) au identificat încă un factor natriuretic de origine atrială — *factorul natriuretic atrial* (B), sintetizat de miocitele atriale, ce conţin granulaţii specifice cu caracter secretor, ca răspuns la stimularea baroreceptorilor atriali prin modificările de presiune (79 ; 93 ; 96). Acest polipeptid are efect numai antihipertensiv prin două mecanisme :

— potenţarea natriurezei prin acţiune directă pe tubul colector medular, împiedicînd reabsorbţia de Na (nu are acţiune pe pompa de sodiu) şi prin creşterea fluxului sanguin medular, cu reducerea consecutivă a gradientului de sodiu între ansa ascendentă Henle şi *vasa recta*, ceea ce împiedică reabsorbţia pasivă a sodiului în nefronii profunzi ; în acest fel creşte excreţia de sodiu şi clor de aproximativ 30 de ori, iar cea de apă de 10 ori ;

— relaxarea mușchiului neted vascular, prin acțiune directă.

Dacă balanța sodică este păstrată, toți acești factori fiind într-un echilibru relativ stabil, fiecare individ are o zonă de echilibru a tensiunii arteriale. La indivizii cu „sensibilitate" crescută la sodiu, orice creștere a sodiului total din organism, dar mai ales creșterea conținutului în sodiu din peretele arterial, se manifestă prin creșteri ale tensiunii arteriale.

Există astăzi două explicații posibile privind creșterea concentrației intracelulare de sodiu în mușchiul neted vascular :

A) Garay, în 1980, și ulterior grupul lui Canessa (12), și Postnov (78), folosind hematia ca celulă de studiu, explică creșterea concentrației intracelulare de sodiu la unii indivizi în condițiile aportului excesiv de sare, printr-un defect transmis genetic în mecanismul de transport ionic la nivelul membranei.

Se cunoaște că transportul transmembranar de sodiu și potasiu depinde de următorii factori :

a) ATP-aza dependentă de sodiu și potasiu (pompa de sodiu) inhibată de ouabaină și factorul natriuretic. Acest mecanism, codificat genetic, este responsabil de menținerea gradientului electrochimic de la nivelul membranei celulare.

b) Sistemul de cotransport sodiu-potasiu, sensibil la furosemid care schimbă (unitate pentru unitate), aproximativ 10—20% din conținutul de sodiu și potasiu.

c) Sistemul de contratransport Na^+ — Na^+ sau, mai bine zis, Li^+ — Na^+, pentru că acest mecanism poate fi detectat folosind litiul (Li) ca trasor.

d) Sistemul de contratransport Na^+ — Ca^{+2}. Dereglarea acestui sistem duce la scăderea efluxului de sodiu, cu acumulare de sodiu intracelular.

e) Alte căi cationice, de exemplu, transportul de sodiu cu bicarbonat ($NaHCO_3$).

Dintre toate aceste sisteme de transport ionic, în HTA esențială există argumente că ar fi dereglate — ca expresie a unui defect genetic transmis (monogenic, dominant și autozomal) — numai două : sistemul de cotransport Na^+ — K^+ (Garay) și sistemul de contratransport Li^+ — Na^+ (Canessa). Anomaliile genetice ale celor două sisteme pot coexista, ele fiind reprezentate diferit în funcție de tipul populațional (de ex. sînt mai exprimate la negri, datorită polimorfismului genetic). Se pot întîlni la aproximativ 50% din pacienții născuți din părinți hipertensivi, dar nu și la cei cu HTA secundară. Grupul lui Postnov remarcă și o creștere a permeabilității pasive a sarcolemei pentru sodiu, interpretată ca defect de membrană, genetic transmis, prin modificări în conținutul nucleotidelor ciclice. De menționat este faptul că sporirea concentrației intracelulare de sodiu în eritrocit, ca și în celula musculară netedă, se realizează prin reducerea efluxului de sodiu și nu prin creșterea influxului.

B) Alt mecanism posibil de creștere a conținutului intracelular de sodiu în mușchiul neted vascular a fost propus de Wardener (1981), prin implicarea factorului natriuretic plasmatic, care inhibînd ATP-aza

Scanned with OKEN Scanner

dependentă de Na^+ și K^+, împiedică efluxul sodiului din celule. Acumularea de sodiu în peretele arterial crește reactivitatea vasculară printr-un mecanism de asemenea controversat. Tobian (94) și Binion au sugerat că peretele arterial, secundar retenției de sodiu, își sporește și conținutul de apă și astfel ajunge să bombeze în lumen, pe care îl reduce.

Ipoteza lui Blaustein este însă mult mai plauzibilă : creșterea concentrației intracelulare de sodiu activează mecanismul de schimb Na^+ — Ca^{++}, ceea ce modifică raportul cationilor intracelulari și, în primul rînd, crește concentrația intracelulară a calciului liber. Acest fapt conduce la creșterea tonusului vascular, a sensibilității și a reactivității vasului, chiar la concentrații normale de agenți presori (NE, angiotensină II). Urmarea firească este creșterea rezistnței vasculare periferice.

În acest context, teoria lui Guyton pentru explicarea patogeniei HTAE capătă un rol secundar. El consideră că perturbările excreției de sodiu — fenomen important în apariția HTA — are ca principală consecință expansiunea volumică cu creșterea consecutivă a debitului cardiac. Prin mecanism de autoreglare periferică, crește rezistența vasculară periferică și, în final, HTA devine stabilă. În acest moment, debitul cardiac este normal, iar rezistența vasculară crescută.

Din cele prezentate anterior, se degajează concluzia conform căreia alterarea excreției de sodiu poate fi factor declanșator al HTAE. După Blaustein (17), secvența evenimentelor ar fi următoarea (fig. 15) : defectul genetic renal, care reduce excreția de sodiu, duce la eliberarea compensatoare de factor natriuretic plasmatic, care inhibă pompa de

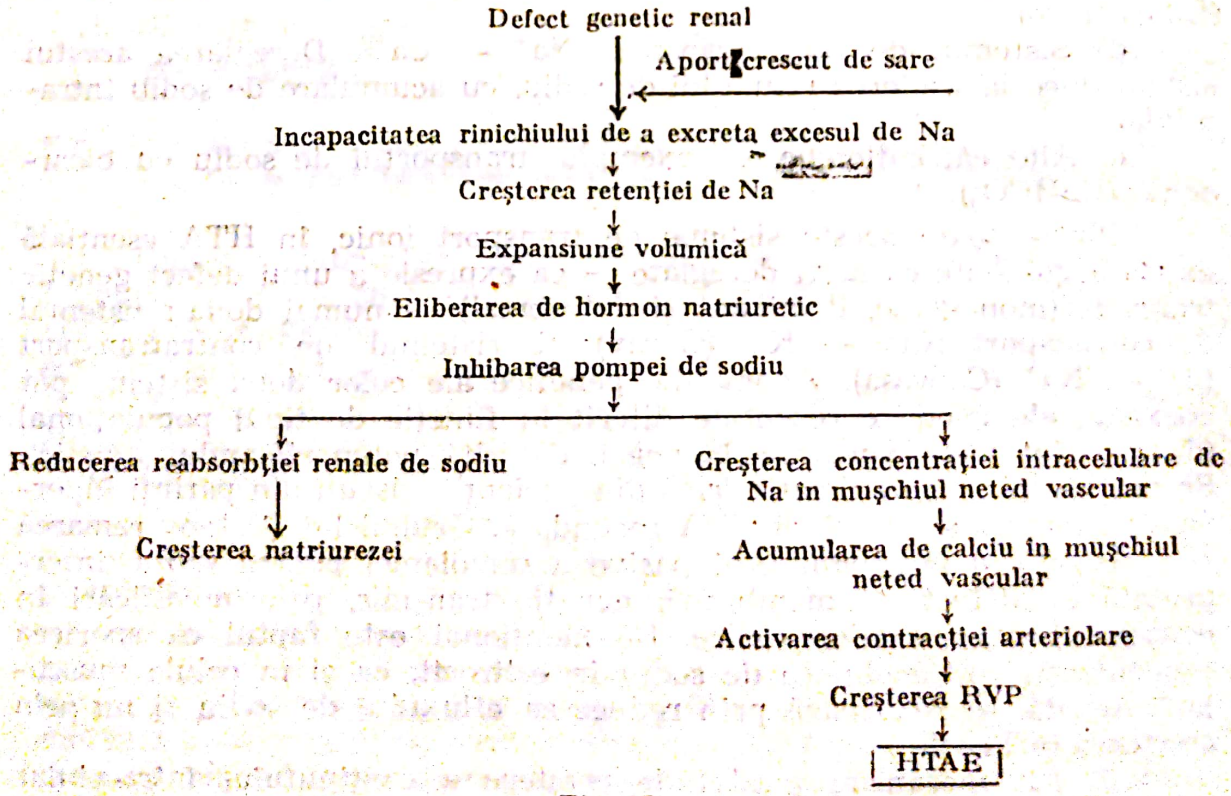


Fig. 15

Fig. 15. — Schema relației dintre sodiu și HTA esențială (după Blaustein).

sodiu. Prin acest mecanism, în celula tubulară se favorizează natriureza, iar în celula musculară netedă vasculară se activează schimbul de Na^+ și Ca^{++}. Ca urmare, crește concentrația intracelulară a ionilor de calciu în mușchiul neted vascular, activînd contracția. Crește astfel tensiunea miogenă vasculară și reactivitatea vasculară, ceea ce conduce la creșterea rezistenței vasculare periferice și deci a tensiunii arteriale.

Pare evident astăzi că sodiul poate fi elementul declanșator al HTAE pentru unii indivizi cu sensibilitate genetic determinată la aport crescut de sodiu, dar persistența mecanismelor presoare implică participarea, în grade variabile, și a SNS sau a sistemului renină-angiotensină, între ele existînd interrelații patogenice.

Sistemul nervos simpatic (SNS) și hipertensiunea arterială esențială (HTAE)

Contribuția pe care SNS o are în patogenia HTAE constituie sursă de controverse de mai bine de 50 de ani. Progrese în cunoașterea rolului factorilor neurogeni în declanșarea HTA, au apărut pe măsura dezvoltării tehnicilor de neurobiologie, electrofiziologie, citochimie și neurochimie, farmacologie și bioinginerie, care au permis identificarea zonelor din SNC și periferic cu rol presor sau depresor, a neurotransmițătorilor și cunoașterea răspunsurilor cardiovasculare la stimularea lor. Cu toate acestea, este foarte dificil de stabilit rolul exact ce revine SNS în dezordinea atît de complexă care se întîlnește în HTAE.

Pentru înțelegerea modalității în care factorii neurogeni ar putea interveni în HTAE, trebuie avut în vedere, pe de o parte rolul fiziologic al SN în reglarea tensiunii arteriale și asigurarea homeostaziei circulatorii, iar pe de altă parte rolul etiologic sau fiziopatologic al SNS în HTA ca factor primar sau mecanism secundar.

Factorii neurogeni și reglarea circulației

Factorii neurogeni care intervin în reglarea TA și asigurarea homeostaziei circulației sînt . căile nervoase simpatice, arcul reflex baroreceptor cu aferențele și conexiunile sale centrale, căile aferente neuronale hipotalamice și ale sistemului limbic, sistemul endocrin efector hipotalamohipofizar și mecanismele eferente autonome.

Se remarcă cîteva structuri din SNS cu rol dovedit prin studii experimentale în reglarea TA, unele dintre ele recent descoperite (17 ; 20 ; 51 ; 58). Dereglările în activitatea lor se repercutează asupra nivelului tensional. Acestea sînt :

Centrul vasomotor medular reprezintă centrul integrator principal al SNS și se află sub influența hipotalamusului și al sistemului limbic, al cortexului și nucleului tractului solitar, care-i pot modula activitatea. Hipotalamusul îl stimulează, iar nucleul tractului solitar îl inhibă. De la el, impulsurile nervoase simpatice sînt transmise pe căi specifice pre- și postganglionare la viscerele organismului, inclusiv la nivelul sistemului cardiovascular și rinichiului.

Scanned with OKEN Scanner

Nucleul tractului solitar (NTS), este un nucleu localizat bilateral, în partea dorsală a măduvei *oblongata* și reprezintă punctul terminus al aferențelor baroreceptorilor. NTS are conexiuni cu sistemul limbic (în special cu nucleii limbici subcorticali), cu nucleul paraventricular din hipotalamus, cu cerebelul și sistemele neurochimice specifice, în mod particular cu acelea care sintetizează catecolaminele și serotonina. Este dens inervat de terminații catecolaminergice și conține corpi celulari catecolaminergici cu mare concentrație de norepinefrină (NE), epinefrină (E) și dopamină (DA). Primind aferențe de la baroreceptorii din sinusul carotidian și arcul aortic și avînd conexiuni centrale, închide arcul reflex baroreceptor și modulează activitatea centrului vasomotor medular, pe care-l inhibă mai mult sau mai puțin. Se realizează, astftel, prin arcul reflex barorecepor (22), o ansă de *feed-back* de mare importanță în reglarea TA. În felul acesta, o valoare a TA deasupra celei normale, sesizată și transmisă de baroreceptori la NTS, poate să crească activitatea inhibitorie a acestuia asupra centrului vasomotor, ceea ce are ca urmare reducerea fluxului simpatic și, deci, scăderea tensiunii arteriale. Ablația chirurgicală la animal a NTS conduce la HTA fulminantă, care apare numai prin întreruperea aferențelor baroreceptoare și nu prin eliberarea de substanțe presoare de la nivelul rinichiului sau glandei suprarenale.

Nu se cunosc, cu certitudine, neurotransmițătorii de la nivelul NTS, dar este posibil să fie catecolaminele stocate în corpii celulari catecolaminergici. În jurul și/sau în interiorul său se află receptori alfa$_2$ adrenergici a căror stimulare de către clonidină și metildopa crește activitatea inhibitorie pe centrul vasomotor, explicînd efectul antihipertensiv al acestor droguri.

Aria posttrema (AP), situată lîngă NTS, joacă de asemenea un rol important în modularea fluxului simpatic central. Ca și NTS, primește aferențe de la baroreceptorii periferici, dar acțiunea sa este de tip excitator asupra centrului vasomotor. Ablația sa chirurgicală la animal conduce la hipotensiune moderată, secundară scăderii debitului cardiac și rezistenței vasculare periferice. Substanțele plasmatice ajunse la nivelul său o pot influența. Astfel, angiotensina II în concentrații fiziologice îi crește activitatea, explicînd o parte din efectul său presor.

Două grupuri de neuroni medulari, descendenți, noradrenergici, pot avea importanță specială în controlul tensiunii arteriale :

a) Grupul neuronal A_1, în care își au originea proiecțiile majore catecolaminergice ale nucleilor paraventriculari și supraoptic din hipotalamus. Acești neuroni se pare că exercită o inhibiție tonică asupra eliberării de vasopresină. deoarece ablația lor duce la HTA, atenuată prin antagonismul vasopresinic.

b) Grupul neuronal A_2, probabil component al NTS, care primește aferențe de la baroreceptorii din sinusul carotidian. Relația posibilă dintre baroreceptori și secreția de vasopresină rămîne să fie determinată ulterior.

Aceste două grupuri neuronale sînt situate în porțiunea caudală a măduvei ventrclaterale, partea rostrală funcționînd ca centru vasomotor.

Scanned with OKEN Scanner

Aria anteroventrală a ventriculului trei (AAV_3) intervine în reglarea TA în primul rînd prin producerea de factor natriuretic plasmatic (1981) ca răspuns la excitaţia volum receptorilor, dar şi prin mecanism vasopresinic. Stimularea sa produce efecte complexe cardiovasculare ; controlează, de asemenea, mecanismele presoare activate de hipotalamus.

Hipotalamusul, sistemul limbic şi cortexul exercită acţiune stimulatorie asupra centrului vasomotor sau NTS. Între SNS central şi periferic există un sistem dublu de control pe calea receptorilor adrenergici : stimularea receptorilor alfa-adrenergici centrali duce la activarea sistemului inhibitor bulbospinal şi reducerea tonusului nervos periferic şi hipotensiune, iar stimularea beta-receptorilor centrali provoacă descărcări simpatice şi hipertensiune.

O menţiune specială merită *baroreceptorii* arteriali (din sinusul carotidian şi arcul aortic) cu rol în recepţionarea variaţiilor tensionale pe care le transmit prin căile aferente pînă în NTS, unde se închide arcul reflex baroreceptor. Ei sînt în intercalaţie cu alte sisteme receptoare ca : receptorii de joasă presiune din atrii şi circulaţia pulmonară sau chemoreceptorii activaţi de hipoxemie etc. Se pare că sensibilitatea baroreceptorilor poate să scadă în HTA, semnalînd doar creşterile mari de TA. Astfel, baroreceptorii au rol şi în menţinerea HTAE.

Componenta eferentă simpatică este strîns legată de sistemul vascular periferic printr-un plex dens de fibre excitatoare, distribuite la nivelul inimii şi patului vascular (probabil cu excepţia vaselor intracerebrale). Cele mai dens inervate sînt arterele, care au rol crucial în homeostazia TA. Alte eferenţe simpatice ajung la nivelul medulosuprarenalei (MSR), unde favorizează eliberarea catecolaminelor şi la nivelul rinichiului, organ bogat inervat simpatic. Modificările tonusului simpatic la nivel renal afectează excreţia de sodiu prin mecanisme complexe.

Transmisia finală în SNS se realizează prin intermediul receptotrilor adrenergici specifici din inimă şi vase, care sînt influenţaţi atît de NE eliberată de terminaţiile nervoase, cît şi de catecolaminele eliberate de medulosuprarenală. Mulţi ani s-a ştiut că sînt două tipuri de receptori : alfa-receptori, care răspund maximal la NE şi E şi beta-receptori, care răspund maximal la isoproterenol. Ulterior au fost identificate două subtipuri de receptori beta : $beta_1$ situaţi la nivelul cordului şi $beta_2$ la nivelul vaselor periferice, unde mediază vasodilataţia.

Date mai recente (13) au confirmat că există şi două subtipuri de receptori alfa (Colluci) ; $alfa_1$-receptori, situaţi postsinaptic, pe muşchiul neted vascular, a căror stimulare produce vasoconstricţie şi $alfa_2$-receptori, presinaptici, prin a căror stimulare de către norepinefrina eliberată de terminaţia nervoasă sau de către catecolaminele circulante, se inhibă eliberarea ulterioară de norepinefrină la nivelul terminaţiei nervoase simpatice. Receptorii $alfa_2$-presinaptici realizează, astfel, o ansă de *feed-back* negativ, care menţine o anumită activitate simpatică locală şi, deci, un anumit tonus vascular. S-a constatat că receptorii $alfa_2$-adrenergici pot fi situaţi şi postsinaptic, dar la distanţă mai mare de terminaţia nervoasă, încît aceştia nu pot fi stimulaţi decît de concen-

Scanned with OKEN Scanner

trații mari de catecolamine circulante, realizate, de exemplu, în feocromocitom. Alfa$_2$-receptorii postsinaptici mediază vasoconstricție periferică.

Sensibilitatea și densitatea receptorilor adrenergici pot influența nivelul TA.

Un alt element important în activitatea SNS îl constituie *neurotransmisa*, care este realizată prin intermediul mai multor substanțe :

— Norepinefrina este principalul neurotransmițător simpatic, care stimulează organele efectoare — inimă, arteriole, venule — prin intermediul receptorilor adrenergici alfa sau beta (arterioloconstricție prin alfa$_1$-receptori ; arteriolodilatație *via* beta$_2$-receptori ; venoconstricția *via* alfa-receptori ; creșterea frecvenței cardiace și a inotropismului prin beta$_1$-receptori). Ea este sintetizată, prin căile metabolice cunoscute, la nivelul terminațiilor nervoase periferice, creier și țesutul cromafin, inclusiv din medulosuprarenală. Recent însă (1981), s-a descoperit o cale de biosinteză alternativă de la DA-sulfat la NE liberă prin beta-hidroxilare, în absența feniletanolamin-N-metiltransferazei, deci independent de secreția de cortizon. Prin DA-sulfat se poate obține și epinefrină liberă.

Se consideră că există o corelație pozitivă între nivelul plasmatic de NE -- *marker* al activității SNS — și TA, atît la indivizii normali, cît și la hipertensivi (HTAE). Ulterior, s-a constatat că NE nu este un index satisfăcător al activității SNS și că este mai important raportul dintre NE liberă și NE conjugată.

— Epinefrina (E), dopamina (DA), serotonina, GABA, acetilcolina și unele peptide endogene sînt considerate ca neurotransmițători, îndeosebi în structurile centrale.

Tot acest complex de factori endogeni, supuși la rîndul lor unor influențe genetice sau de mediu, conlucrează pentru menținerea unui tonus vascular normal și deci a unei TA normale. Dereglarea oricărei verigi din acest sistem multifactorial poate iniția creșterea TA sau o poate menține dacă este declanșată de alți factori.

Rolul SNS în HTA umană. De la descoperirea NE ca neurotransmițător simpatic și agent presor puternic, s-a considerat că HTAE poate fi o boală în care sistemul nervos adrenergic joacă rolul esențial (17). Concepția adrenergică a fost întărită prin obținerea diferitelor tipuri de HTA experimentală. Totuși, singura dovadă reală la om de HTA indusă de catecolamine este numai feocromocitomul.

În HTAE, devine foarte dificil de apreciat contribuția reală a disfuncției simpatice în patogenia bolii. Dificultățile derivă din complexitatea reglării nervoase simpatice, din eterogenitatea HTAE și parțial din metodologia de studiu.

SNS reprezintă o parte activă și variabilă în reglarea presiunii arteriale. Există o mare variabilitate fiziologică în intensitatea stimulării simpatice a inimii și vaselor ce ține de : postură, activitate fizică, *stress* emoțional, factori psiho-sociali, tonus parasimpatic, tip de personalitate etc. Dacă această variabilitate, care influențează tonusul vaselor de rezistență și de capacitanță, volumul plasmatic, contractilitatea

Scanned with OKEN Scanner

miocardică, frecvența cardiacă, este mare la normali, la indivizii hipertensivi ea este și mai exprimată, încît cantificarea participării SNS în geneza HTA este practic imposibilă.

Rolul SNS pare să fie mai evident la indivizii tineri, cu sindrom hiperkinetic, la care se constată, în primul rînd, o hiperreactivitate a receptorilor beta. Nu se poate aprecia, însă, partea care revine excesului de catecolamine în manifestările hiperadrenergice și cît hiperreactivității receptorilor beta. Hiperreactivitatea receptorilor beta este întîlnită îndeosebi în HTAE labilă. În HTA stabilă, intervin și alte mecanisme decît cel simpatic, SNS avînd numai un rol permisiv în menținerea HTA.

Pornind de la acțiunea presoare a NE, s-a considerat că vasoconstricția indusă de hiperactivitatea simpatică, cu creșterea secundară a rezistenței vasculare periferice, este mecanismul esențial al HTAE. Acest mecanism este posibil în HTA ușoară. Faptul că NE este mai eficientă ca substanță presoare cînd este infuzată în artera renală decît atunci cînd este administrată sistemic, sugerează că vasoconstricția indusă de NE poate afecta TA predominant prin efectul său pe vasele renale, cu hipersecreție secundară de renină. Activarea simpatică regională este un element frecvent întîlnit în transformarea hemodinamică a HTA într-o formă mai avansată (51).

Hiperreactivitatea adrenergică inițială, reflectată de creșterea frecvenței cardiace și a contractilității miocardice, de venoconstricția periferică, cu redistribuția volumului sanguin circulant și creșterea secundară a debitului cardiac, precum și de exacerbarea arterioloconstricției, cu creșterea secundară a rezistenței vasculare periferice, poate conduce la HTA. Odată cu progresia HTA, afectarea vasculară, funcțională și structurală, coincide cu contracția volumului plasmatic : debitul cardiac scade, în timp ce rezistența vasculară periferică continuă să crească. la 1/3 din bolnavi hipersecreția de renină, prezentă în stadiul de HTA labilă, se reduce odată cu scăderea reactivității simpatice, datorită inhibării ansei de *feed-back* al reninei. Așa se întîmplă îndeosebi la vîrstnici. În HTA stabilă, nici baroreceptorii nu mai au sensibilitatea inițială, apărînd o adaptare a lor la nivel mai mare al TA. În concluzie, după De Quattra, se poate afirma că numai la 15—30% din pacienții cu HTAE stimulul neurogen este primar. Chiar și atunci, disfuncția sistemului nervos simpatic joacă rol numai în stadiul inițial al bolii, în inducerea altor mecanisme hipertensive, ca, de exemplu, sistemul renină-angiotensină. În stadii avansate, SNS are numai rol permisiv în menținerea HTA.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA) și HTA esențială

Astăzi este bine cunoscută modalitatea prin care axul hormonal RAA reglează nivelul tensiunii arteriale (fig. 16).

Renina, secretată în plasmă de către aparatul juxtaglomerular renal ca răspuns la diferiți stimuli, acționează asupra angiotensinogenului, pe care-l transformă în angiotensină I. În timpul trecerii prin plă-

Scanned with OKEN Scanner

mîni, unde se găsește enzima de conversie în concentrație foarte mare, decapeptidul este transformat în octapeptid (AII), care este primul hormon efector al sistemului.

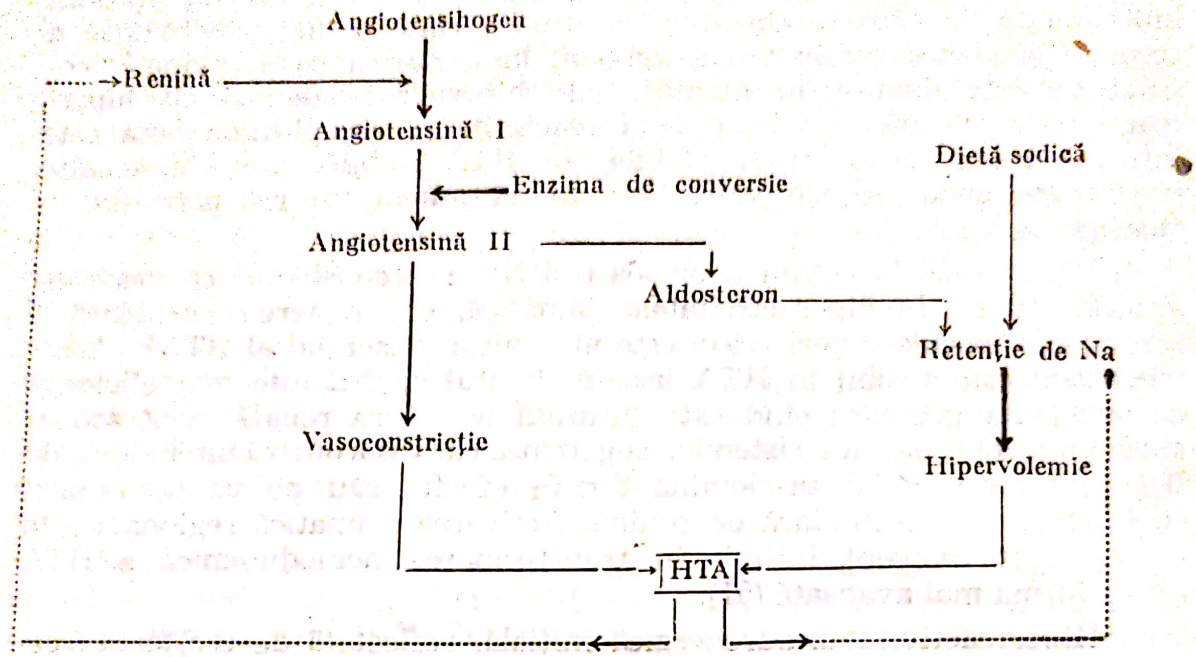


Fig. 16. — Schema privind axul hormonal renină-angiotensină-aldosteron (linia întreruptă indică mecanismul de *feed-back* negativ).

Angiotensina II (AII) își exercită acțiunea presoare prin mai multe mecanisme :

a) efect vasoconstrictor direct și intens asupra patului vascular arteriolar, acțiune vasoconstrictivă de aproximativ 30 de ori mai puternică decît a NE ;

b) stimularea directă a corticosuprarenalei, cu eliberarea de aldosteron care, prin retenția de sodiu și apă, conduce la creșterea volumului plasmatic și extracelular ;

c) efect direct pe tubul contort distal și proximal, favorizînd reabsorbția de sodiu și apă ; sodiul, reabsorbit prin toate aceste mecanisme, amplifică sensibilitatea vasculară la acțiunea vasoconstrictivă a AII ;

d) crește activitatea SNS prin stimulare centrală și eliberare de NE din terminațiile nervoase simpatice.

Sistemul RAA are în felul acesta repercusiuni atît asupra vasoconstricției, cît și asupra volumului, factori determinanți ai nivelului tensional. Orice dereglare a sa poate fi urmată de modificări ale TA. Deși în ultimii 10 ani s-a acordat o mare atenție studierii acestui ax hormonal, rolul său în geneza HTAE, boală atît de eterogenă din punct de vedere etiopatogenic, al manifestărilor clinice și al răspunsului terapeutic, este încă insuficient cunoscut.

Brunner și colab. consideră că bazele biochimice ale eterogenității hipertensive le constituie *variabilitatea profilului „renină-sodiu"*.

Scanned with OKEN Scanner

Prin determinarea activității reninei plasmatice (capacitatea plasmei de a genera angiotensină I *in vitro* în condiții standard) la pacienții cu HTAE s-a constatat că 15—20% dintre ei au activitatea reninei plasmatice (ARP) crescută, 50—60% o au normală, iar 20—30% au ARP scăzută.

Cercetările ultimilor ani au încercat să găsească explicații ale acestei mari variabilități în profilul „renină-sodiu" (20). Au fost implicați mai mulți factori :

1. *Prorenina* — precursor al reninei, a cărei existență a fost sugerată în 1970 de către Cabrera și Fasciolo. Pînă în prezent nu se știe cu siguranță care este locul de origine al acestei substanțe cu greutate moleculară mare (rinichiul singur participă la producerea sa) și care este sistemul său de activare. Posibil ca în scindarea moleculei de prorenină să intervină kalikreina, substanță sintetizată și stocată la nivelul cortexului renal (Laragh) (54).

Ar urma ca singura sursă de activare a reninei să fie rinichiul. Este deosebit de important să se cunoască cantitatea de renină activă plasmatică, singura care poate acționa asupra angiotensinogenului.

2. *Mecanismele de eliberare ale reninei.* În eliberarea reninei de la nivelul aparatului juxtaglomerular sînt implicate trei categorii de factori : receptorii intrarenali, nervii renali simpatici și agenții umorali.

A) *Receptorii intrarenali* sînt de două tipuri :

— baroreceptorii din arteriola aferentă, care răspund la : modificările gradientului de presiune transmural, alterările diametrului arteriolei aferente, modificările tonusului arteriolei aferente secundare activității simpatice și factorii miogeni ;

— receptorii de la nivelul maculei *densa,* influențați de nivelul sodiului din tubul contort distal ; între cantitatea de Na sesizată de celulele maculei *densa* și cantitatea de renină eliberată este o relație inversă.

Cele două tipuri de receptori intervin în mecanismul de *feed-back* negativ intrarenal, care controlează rata de filtrare glomerulară *per* nefron. Această ansă de *feed-back* a fost propusă de Guyton și Thuran și dovedită ulterior (1980) de Wright și Briggs. Secvența evenimentelor acestui mecanism ar fi următoarea : creșterea concentrației intratubulare de sodiu stimulează *macula densa* și conduce la creșterea activării reninei și formării de AII. AII produce vasoconstricție pe arteriola aferentă, urmată de scăderea presiunii capilare glomerulare și a ratei filtratului glomerular și deci a concentrației sodiului la nivelul maculei *densa,* completînd astfel ansa de *feed-back* negativ. Nu este însă sigur dacă există vreo legătură între această ansă de *feed-back* și eliberarea reninei.

B. *Nervii renali simpatici* care au terminații pe celulele aparatului juxtaglomerular, arteriolele renale și tubii renali. Modificările tonusului simpatic influențează eliberarea reninei prin mai multe mecanisme :

a) stimularea celulelor aparatului juxtaglomerular, mediată prin beta-receptori, cu eliberare secundară de renină. Rolul inhibitor asupra creșterii de renină al alfa-receptorilor pre- sau postsinaptici, presupus

de Campbell și Keeton (1976) este pus la îndoială de cercetările lui Vandongen (1980) ;

b) efectele pe tonusul arteriolar și receptorii vasculari ;

c) creșterea concentrației tubulare de sodiu, prin stimularea directă a reabsorbției tubulare.

Se pare că un oarecare rol în mecanismul reninemic ar avea și receptorii vagali cardiopulmonari, a căror activare reduce reflex eliberarea de renină.

C) *Agenții umorali :* catecolaminele, ionii de sodiu, potasiu și calciu, prostaglandinele, ADH.

O mențiune specială merită ionul de Ca și prostaglandinele. Cercetări recente evidențiază legătura ce există între concentrația intracelulară de Ca și eliberarea reninei. Cele două elemente sînt în relație inversă. Posibil ca ionul de Ca să constituie o parte a căii finale de eliberare a reninei.

Sistemul renal prostaglandinic poate influența secreția și eliberarea de renină în mai multe moduri (1 ; 28) : prin acțiunea directă pe celulele aparatului juxtaglomerular, prin efectul pe tonusul arteriolar și receptorii vasculari și prin mdoificările în concentrația de sodiu intratubular de la nivelul nefronilor medulari. Există astăzi numeroase date care susțin rolul de mediatori în cuplarea stimul-secreție jucat de prostaglandine la nivelul baroreceptorilor renali, maculei *densa* și a receptorilor beta-adrenergici renali.

3. *Modificările în metabolizarea hepatică a reninei* (28). Heacox și apoi Schneider au demonstrat experimental că ficatul este principalul sediu al extracției și inactivării reninei. Reducerea fluxului sanguin hepatic sau procentului de extracție al reninei de către ficat pot fi urmate de reducerea metabolizării reninei și creșterea secundară a ARP. Astfel de modificări pot să apară nu numai în insuficiența hepatocitară, ci și în hemoragii acute importante, depleție sodică sau insuficiență cardiacă.

Multitudinea factorilor de care depinde ARP justifică pe deplin variabilitatea profilului „renină-sodiu". Cunoașterea acestui profil este deosebit de importantă, deoarece are implicații fiziopatologice, clinice și terapeutice (21).

Conform concepției lui Laragh, la un pol se plasează HTAE hiperreninemică „uscată", în care predomină ca un mecanism fiziopatologic vasoconstricția. Indivizii respectivi sînt în majoritate tineri și au hiperreactivitate a SNS : dacă hipertensiunea arterială devine stabilă, se remarcă o incidență crescută a accidentelor majore coronariene sau cerebrale. La această categorie sînt eficiente în primul rînd betablocantele și inhibitorii enzimei de conversie.

La polul opus, se găsește hipertensiunea arterială hiporeninemică „umedă", cu hipervolemie. Se întîlnește îndeosebi la vîrstnici. Incidența infarctului miocardic acut și accidentelor vasculare cerebrale ca evenimente legate de debutul și durata hipertensiunii arteriale este mică. Diureticele constituie drogurile de ales la acești bolnavi.

În HTA cu ARP normală intervin, în proporții diferite, amîndouă mecanismele : vasoconstricția și hipovolemia, renina plasmatică reflectînd invers *status*-ul volemic al organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Relația directă între ARP și tipul de HTAE a fost pusă la îndoială de unii cercetători (17), pe baza următoarelor observații :

— nu există o corelație directă între nivelul plasmatic al reninei, și reducerea tensiunii arteriale la indivizii cu hiperreninemie, prin droguri antireninemice ;

— ARP depinde de variați factori ca : rasă (negrii au nivel mai mic decît albii), vîrstă, sex ;

— unii pacienți cu nivel scăzut al ARP au rezistență vasculară periferică mai mare decît cei cu hiperreninemie ;

— recent a fost identificat un subgrup hiporeninemic care nu răspunde la diuretice ; la acești subiecți hipertensiunea arterială apare, probabil, prin supresia totală a activității secretorii a reninei, indusă de alte mecanisme presoare, care întrețin HTA.

Chiar dacă ARP nu este întotdeauna în relație directă cu nivelul tensiunii arteriale, rolul axului hormonal RAA nu poate fi minimalizat. El reprezintă reglatorul major și de lungă durată al vasoconstricției și volumului extracelular, devenind prin aceasta mecanism principal în patogenia unor forme de HTAE.

Rolul rinichiului în HTAE

Din cele prezentate anterior rezultă faptul că rinichiul joacă un rol cheie (4) în reglarea tensiunii arteriale și, deci, în patogenia HTAE. Rolul rinichiului în patogenia HTAE este, uneori, greu de înțeles datorită dificultății de a distinge modificările primare ale funcției renale de cele secundare hipertensiunii, deoarece există o influență reciprocă între tensiunea arterială și funcția renală. Această relație depinde de : factori intrinseci renali (rezistența vasculară renală, filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, prostaglandinele renale, kalikreina, factor extrinseci (factorii hemodinamici sistemici, SNS, catecolaminele circulante, hormonii natriuretici, hormonii steroizi, aldosteronul etc.), precum și de factori genetici.

Intervenția rinichiului în reglarea tensiunii arteriale se realizează prin mecanisme presoare și depresoare.

Mecanismele presoare predomină și sînt reprezentate de :

a) *Sistemul renină-angiotensină-aldosteron ;* aparatul juxtaglomerular renal secretă renină activă, ca răspuns la stimuli de presiune și volum, care conduce ulterior la sinteza de AII, cu acțiunile sale bine cunoscute. Prin creșterea vasoconstricției și/sau a volemiei, sistemul RAA este implicat în creșterea tensiunii arteriale.

b) *Modificările în excreția de sodiu,* care pot să apară prin intervenția mai multor factori (vezi capitolul „Sodiul și HTA"). Creșterea capitalului de sodiu al organismului are drept urmare, pe de o parte creșterea volemiei și a debitului cardiac, iar pe de altă parte, prin sporirea concentrației intracelulare de sodiu creșterea tonusului vascular, a sensibilității și reactivității mușchiului neted vascular, conducînd la exacerbarea vasoconstricției periferice.

Scanned with OKEN Scanner

Rinichiul dispune însă și de *mecanisme cu rol depresor* prin a căror diminuare sau dispariție, în caz de reducere a țesutului renal, poate să apară HTA :

a) *Sistemul prostaglandinelor,* sintetizate de celulele interstițiale renale din medulara profundă reprezintă unul din aceste mecanisme (1 ; 28 ; 29). Dintre prostaglandinele renale (PGE_2, PGF_2, PGD_2, PGI_2 și tromboxan A_2), PGE_2 are singură rol vasodilatator. Tromboxanul A_2 este puternic vasoconstrictor, dar rinichiul îl produce în cantități mici, încît intervenția sa ca mecanism vasoconstrictor este minimă, fiind posibilă numai în toxemia gravidică.

Prostaglandinele contribuie la reglarea TA prin : menținerea tonusului circulației renale în fața stimulilor presori, prin controlul volumului extracelular, prin modularea răspunsului mușchiului neted vascular la agenții presori, prin menținerea unui anumit flux medular care asigură reabsorbția adecvată de sodiu la nivelul nefronilor profunzi și prin influențarea secreției și eliberării de renină. Este de înțeles, în aceste condiții, de ce modificările cantitative ale prostaglandinelor pot fi cauză de HTA și, în același timp, constituie justificarea tratamentului cu anumite droguri, care cresc sinteza de prostaglandine (hidralazină, inhibitorii enzimei de conversie).

b) *Hormonii de natură lipidică* (sintetizați tot de celulele interstițiale renale) cu rol antihipertensiv. Aceștia sînt : un fosfolipid, ce acționează ca inhibitor al reninei și un lipid neutru, descris de Muirhead în 1980, cu acțiune prelungită vasodilatatoare (67). Aceste descoperiri recente necesită investigații în continuare pentru a le dovedi acțiunea și interrelația cu celelalte sisteme presoare sau depresoare.

a) *Sistemul kalikreină-kinine* intervine, de asemenea, în reglarea TA, cu rol vasodilatator (bradikinină) (59 ; 1). Rinichiul participă, pe de o parte, în secreția kininelor (alături de glandele salivare, pancreas), iar pe de altă parte, în eliminarea lor. Rolul sistemelor kininelor, ca factor inițiator hipertensiv, este incert, cel puțin în HTAE.

Perturbarea acestor mecanisme cu rol presor sau depresor poate genera modificări ale nivelului tensional, cel mai frecvent rinichiul fiind implicat în geneza HTAE prin exacerbarea funcției sale presoare. Cercetările care au încercat să descopere modificări ale funcției renale în stadiul prehipertensiv la descendenții din părinți hipertensivi sau în stadiul foarte precoce al HTA sînt neconvingătoare. S-au decelat cel mult modificări ale transportului ionic transmembranar și variații mici ale fluxului sanguin renal sau al excreției de prostaglandine și kinine, care însă nu sînt constante. Astfel, cel puțin deocamdată, nu se cunosc exact momentul și factorul declanșator al perturbării mecanismelor renale cu rol în reglarea TA.

Interacțiunea mecanismelor patogenice în HTAE (sinteză)

HTAE, fiind o boală eterogenă, presupune interacțiunea a cel puțin trei mecanisme majore (sistemele RAA, SNS și modificările sodiului) în patogeneza sa.

Interrelația SNS — Sistem renină-angiotensină-aldosteron. Hiperreactivitatea simpatică poate să modifice eliberarea de renină prin sti-

Scanned with OKEN Scanner

mularea directă — *via* beta-receptori adrenergici — a celulelor aparatului juxtaglomerular, prin creşterea tonusului arteriolei aferente şi prin creşterea încărcării tubulare cu sodiu la nivelul maculei *densa*. Ca urmare, va creşte AII, care prin acţiunea sa complexă va creşte RVP şi volemia.

Pe de altă parte, însă, angiotensina II, prin stimularea terminaţiilor nervoase simpatice ce vor elibera mai multă NE (Tobian) şi prin stimularea ariei *posttrema* cu rol excitator asupra centrului vasomotor medular, va potenţa acţiunea hipertensivă a SNS.

Urmărindu-se relaţia dintre ARP şi nivelul plasmatic al NE, s-a constatat că hipertensivii cu hiperreninemie au şi nivel crescut de NE în repaus, ceea ce nu se întîlneşte la cei cu hiporeninemie. Aceste date confirmă intervenţia SNS în stimularea secreţiei de renină. Plecînd de la acest fapt, se credea că pacienţii cu HTAE hiporeninemică au hiporeactivitate a SNS. Recent însă, s-a constatat că răspunsul SNS este normal, dar aceşti indivizi au defect de stimulare, pe cale simpatică, a secreţiei de renină. Ei răspund mai bine la diuretice decît primul grup, la care sînt eficiente drogurile simpatolitice.

Interrelaţia SNS — sodiu. Modificările tonusului simpatic influenţează excreţia de sodiu pe diferite căi :

— prin sistemul RAA ;

— prin simularea directă a vaselor de rezistenţă renală prin intermediul alfa-receptorilor, urmată de vasoconstricţie şi de scăderea fluxului sanguin renal (FSR) şi a filtratului glomerular (FG) ; secundar, se va reabsorbi o cantitate crescută de sodiu printr-o celulă tubulară integră ;

— prin stimularea directă a celulelor tubulare renale, care au inervaţie simpatică, urmată de reabsorbţia crescută de sodiu la nivelul tubului contort distal şi proximal.

La rîndul lui, sodiul, prin concentraţia sa crescută intracelulară în celula musculară netedă vasculară, creşte sensibilitatea acesteia la acţiunea aminelor presoare.

Interrelaţia sistemului RAA — Sodiu. Această interrelaţie, care este şi cea mai sigură, a fost de mult dovedită prin studii experimentale. Se ştie că efectorul final al sistemului RAA este aldosteronul, ce-şi manifestă acţiunea prin retenţia de sodiu şi apă la nivelul tubului contort distal şi al tubului colector, creînd, astfel, volemia. Pe de altă parte, concentraţia intratubulară de sodiu de la nivelul maculei *densa* este un element principal în reglarea secreţiei de renină.

Interdependenţa acestor sisteme presoare explică de ce, indiferent care este factorul iniţiator, pe rînd sînt implicaţi şi ceilalţi, realizînd, în final, o HTA stabilă. Este însă important de cunoscut care este *primum movens* pentru orientare în alegerea drogului iniţial, îndeosebi în HTA uşoară sau moderată.

Actualităţi în tratamentul HTAE

De la descoperirea primelor droguri antihipertensive eficace (1949) şi pînă în prezent, problema tratamentului HTA continuă să preocupe, în aceeaşi măsură, pe cercetători şi pe clinicieni, deoarece succesul unui

Scanned with OKEN Scanner

tratament de lungă durată cum este cel antihipertensiv necesită cunoașterea atît a farmacocineticii drogurilor respective, a mecanismului lor de acțiune, cît și a severității HTA, apreciată pe criteriile clinice și paraclinice cunoscute.

HTA ușoară trebuie tratată sau nu?

Dacă există unanimitate în ceea ce privește obligativitatea tratamentului, prin mijloace farmacologice și nefarmacologice, în HTA moderată și severă (TA diastolică 105 mm Hg și, respectiv, 130 mm Hg), în literatură sînt mari controverse privind tratamentul HTA ușoară (TA diastolică între 90—105 mm Hg).

HTA ușoară ridică două mari probleme :

a) Dacă HTA ușoară poate fi considerată factor de risc pentru ateroscleroză și dacă tratarea ei reduce acest risc. Pentru a se răspunde la această întrebare, în ultima decadă s-au efectuat multe studii pe perioade lungi și pe grupuri mari de hipertensivi (109 ; 110 ; 111), de exemplu : "Hypertension Detection and Follow-up Program" (HDFP); "Veterans Administration Cooperative Study (VACS)" ; "Australian National Blood Pressure (ANBP)" ; „Studiul Oslo" ; "Joint National Study (JNS)" ; "The multiple risk factor intervention trial (MRFIT)" (107) etc. Majoritatea acestor studii ajung la concluzia că incidența bolii coronariene și cerebrovasculare este mai mare în grupul bolnavilor netratați, decît în grupul hipertensivilor supuși unui tratament farmacologic sau nefarmacologic. Prin urmare, HTA trebuie tratată din momentul diagnosticării ei.

Sînt totuși studii (MRFIT ; Oslo ; JNS) care consideră că nu orice HTA blîndă trebuie tratată, ci numai dacă TA diastolică este, în mod constant, peste 100 mm Hg. Acest punct de vedere pare să fie cel mai rezonabil.

b) Ce tip de tratament trebuie ales : farmacologic sau nefarmacologic ? Kaplan și Venkata (44 ; 98), sintetizînd rezultatele mai multor trialuri, ajung la următoarele concluzii :

— pacienții cu TA diastolică mai mare de 100 mm Hg sau TA diastolică de 90 — 100 mm Hg, dar care asociază și alți factori de risc coronarieni, se vor trata de la început medicamentos ;

— pacienții cu TA diastolică 95—100 mm Hg și fără alte semne de boală cardiovasculară sau factori de risc pentru ateroscleroză vor fi tratați numai prin mijloace nefarmacologice și urmăriți atent timp de 6 luni : dacă TA diastolică rămîne sub 100 mm Hg, bolnavii vor fi urmăriți la fiecare 6 luni, rămînînd numai cu tratamentul nefarmacologic, iar dacă TA diastolică crește peste 100 mm Hg, se începe tratamentul medicamentos (unul din drogurile din prima treaptă).

Gifford (34) consideră că vor fi tratați nefarmacologic următoarele categorii de bolnavi :

— indivizii sub 50 de ani cu HTA ușoară, care nu au complicații cardiovasculare sau factori de risc cardiovascular ;

— pacienții cu HTA sistolică izolată ;

Scanned with OKEN Scanner

— copiii și adolescenții cu TA la limita superioară a normalului și descendenți din părinți hipertensivi.

Trialurile efectuate pe perioade lungi au demonstrat eficacitatea similară a tratamentului nefarmacologic cu cel farmacologic în prevenirea morbidității cardiovasculare la aceste categorii de bolnavi.

Rolul mijloacelor nefarmacologice în tratamentul HTA

Mijloacele nefarmacologice pot constitui terapie unică în HTA labilă și HTA ușoară dacă TA diastolică este sub 100 mmHg și nu asociază alți factori de risc pentru ateroscleroză sau terapie adjuvantă în HTA stabilă, cu TA diastolică peste 100 mmHg, indiferent de stadiul evolutiv (55). Mijloacele nefarmacologice pentru care există argumente fiziopatologice, sînt concretizate în :

● *Restricția de sare*. Justificarea restricției de sodiu în tratamentul HTA o constituie alterarea excreției de sodiu în HTAE sau în unele forme de HTA secundară, demonstrată experimental, dar și la om. Ca urmare, poate să apară vasoconstricție arteriolară și/sau hipervolemie — mecanisme patogenice hipertensive principale.

Deși s-a constatat că o reducere severă a ingestiei de sare scade valorile tensionale, totuși o astfel de dietă este dificil de menținut și probabil nu este absolut necesară. Multiple studii au ajuns la concluzia că este suficientă reducerea moderată a ingestiei de sare, în așa fel încît să scadă excreția de sodiu de la 191 mmoli/24 ore la 93 mmoli/24 ore (ceea ce corespunde unui aport zilnic de 3—4 g sare). Se poate obține astfel o reducere a TA sistolice cu 8—12 mm Hg și a celei diastolice cu 5—7 mmHg.

Efectul hipotensiv al restricției de sodiu pare a fi persistent, încît regimul desodat ar putea constitui terapie unică, inițială, în HTA ușoară și obligatorie, dar adjuvantă, în HTA severă.

● *Scăderea ponderală* (în caz de obezitate). Obezitatea favorizează HTA prin consumul exagerat de sodiu, dar și printr-un efect de stimulare a activității SNS. Stimularea simpatică este mediată de insulină, care activează probabil central. În favoarea acestui ultim mecanism se înscriu următoarele argumente :

— creșterea prevalenței HTA la obezi, care, adesea, sînt hiperinsulinemici ;

— reducerea activității SNS la *stress*-ul ortostatic, a excreției urinare de Ca și creșterea excreției de Na, prin reducerea tonusului simpatic pe rinichi la subiecții umani cu dietă hipoglucidică ;

— reducerea reninei plasmatice la cei cu restricție calorică importantă, chiar dacă au restricție concomitentă de sare (prin supresia tonusului simpatic pe rinichi).

Scăderea ponderală semnificativă la obezii mari este urmată de reducerea TA cu 9—15 mmHg, independent de aportul de sare. Combinarea scăderii ponderale (aproximativ 10%) cu restricția sodată reduce substanțial TA. Ca urmare, această combinație poate constitui prima etapă în tratamentul HTAE la pacienții obezi (35).

Pentru că o dietă hipocalorică severă este, uneori, greu acceptată de bolnavi, după ce s-a obținut scăderea ponderală dorită, pentru menținerea sa este posibilă asocierea unei diete moderate cu *exerciții fizice*, de intensitate medie, efectuate regulat.

Tehnici de relaxare prin care se urmărește contracararea efectelor psihologice ale *stress*-ului zilnic, care poate exacerba activitatea SNS. Relaxarea conduce la modificări, unele diferite de cele din timpul somnului : scăderea consumului de oxigen ; reducerea frecvenței cardiace și respiratorii ; reducerea fluxului sanguin la mușchii scheletici ; reducerea amplitudinii undelor alfa pe electroencefalogramă. Astfel, deși rolul *stress*-ului cronic în alterările SNS nu este foarte cert, tehnicile de relaxare s-au dovedit eficace în tratamentul HTA de graniță.

Noi medicamente antihipertensive

Începînd din 1949, cînd în tratamentul HTA s-au folosit pentru prima oară ganglioplegicele, gama medicamentelor antihipertensive s-a extins pe măsură ce s-au cunoscut, în esența lor, mecanismele patogenice hipertensive. Așa se explică descoperirea în ultima decadă de clase noi de substanțe cu acțiune antihipertensivă cum sînt : beta-blocantele, alfa-blocantele selective, inhibitorii enzimei de conversie, blocantele de calciu.

In ultimii ani, au apărut numeroase droguri antihipertensive, componente ale claselor de medicamente recent descoperite sau mai vechi. Vom prezenta cîteva din drogurile noi, în ordinea intrării lor în terapeutică (36).

1) *Prazosinul* (Minipress), alfa-blocant selectiv, este un derivat piperazinic, sintetizat încă din 1968, dar folosit în tratamentul HTA după 1975, eficace în toate tipurile de HTA. În ultimii trei ani, este folosit cu succes ca monoterapie în prima treaptă de tratament (42 ; 43). Prazosinul este un antihipertensiv potent, care-și exercită acțiunea prin două mecanisme :

a) cel mai important este blocarea selectivă a $alfa_1$-receptorilor postsinaptici, care, stimulați de NE, mediază vasoconstricția arteriolară (fig. 17) (43). Lăsînd liberi $alfa_2$-receptorii presinaptici, prazosinul, spre deosebire de alfa-blocantele neselective, nu întrerupe ansa de *feed-back* scurt, negativ, norepinefrinică, realizată prin stimularea $alfa_2$-receptorilor. Menținerea inhibiției locale norepinefrinice face ca prazosinul să nu inducă tahicardie reflexă și nici creșterea ARP. Recent, s-a demonstrat că prazosinul își exercită acțiunea sa simpatolitică și la nivelul coronarelor, diminuînd spasmul coronarian ; de aceea, poate fi ales în formele de HTA care asociază angina vasospastică.

b) vasodilatație directă, mai exprimată însă pe sectorul venos, prin inhibarea fosfodiesterazei din musculatura netedă vasculară, urmată de acumulare de AMP ciclic. Acesta inactivează miozinkinaza, care reduce fosforilarea lanțului ușor al miozinei, relaxînd astfel musculatura netedă vasculară. La nivelul celulei miocardice, inhibarea fosfodiesterazei

Pentru că o dietă hipocalorică severă este, uneori, greu acceptată de bolnavi, după ce s-a obținut scăderea ponderală dorită, pentru menținerea sa este posibilă asocierea unei diete moderate cu *exerciții fizice*, de intensitate medie, efectuate regulat.

Tehnici de relaxare prin care se urmărește contracararea efectelor psihologice ale *stress*-ului zilnic, care poate exacerba activitatea SNS. Relaxarea conduce la modificări, unele diferite de cele din timpul somnului : scăderea consumului de oxigen ; reducerea frecvenței cardiace și respiratorii ; reducerea fluxului sanguin la mușchii scheletici ; reducerea amplitudinii undelor alfa pe electroencefalogramă. Astfel, deși rolul *stress*-ului cronic în alterările SNS nu este foarte cert, tehnicile de relaxare s-au dovedit eficace în tratamentul HTA de graniță.

Noi medicamente antihipertensive

Începînd din 1949, cînd în tratamentul HTA s-au folosit pentru prima oară ganglioplegicele, gama medicamentelor antihipertensive s-a extins pe măsură ce s-au cunoscut, în esența lor, mecanismele patogenice hipertensive. Așa se explică descoperirea în ultima decadă de clase noi de substanțe cu acțiune antihipertensivă cum sînt : beta-blocantele, alfa-blocantele selective, inhibitorii enzimei de conversie, blocantele de calciu.

In ultimii ani, au apărut numeroase droguri antihipertensive, componente ale claselor de medicamente recent descoperite sau mai vechi. Vom prezenta cîteva din drogurile noi, în ordinea intrării lor în terapeutică (36).

1) *Prazosinul* (Minipress), alfa-blocant selectiv, este un derivat piperazinic, sintetizat încă din 1968, dar folosit în tratamentul HTA după 1975, eficace în toate tipurile de HTA. În ultimii trei ani, este folosit cu succes ca monoterapie în prima treaptă de tratament (42 ; 43). Prazosinul este un antihipertensiv potent, care-și exercită acțiunea prin două mecanisme :

a) cel mai important este blocarea selectivă a $alfa_1$-receptorilor postsinaptici, care, stimulați de NE, mediază vasoconstricția arteriolară (fig. 17) (43). Lăsînd liberi $alfa_2$-receptorii presinaptici, prazosinul, spre deosebire de alfa-blocantele neselective, nu întrerupe ansa de *feed-back* scurt, negativ, norepinefrinică, realizată prin stimularea $alfa_2$-receptorilor. Menținerea inhibiției locale norepinefrinice face ca prazosinul să nu inducă tahicardie reflexă și nici creșterea ARP. Recent, s-a demonstrat că prazosinul își exercită acțiunea sa simpatolitică și la nivelul coronarelor, diminuînd spasmul coronarian ; de aceea, poate fi ales în formele de HTA care asociază angina vasospastică.

b) vasodilatație directă, mai exprimată însă pe sectorul venos, prin inhibarea fosfodiesterazei din musculatura netedă vasculară, urmată de acumulare de AMP ciclic. Acesta inactivează miozinkinaza, care reduce fosforilarea lanțului ușor al miozinei, relaxînd astfel musculatura netedă vasculară. La nivelul celulei miocardice, inhibarea fosfodiesterazei

Scanned with OKEN Scanner

crește cantitatea de guanozinmonofosfat (GMP), care modulează răspunsul miocardic la stimularea baroreceptorilor adrenergici. Prazosinul reduce astfel, minim, frecvența cardiacă.

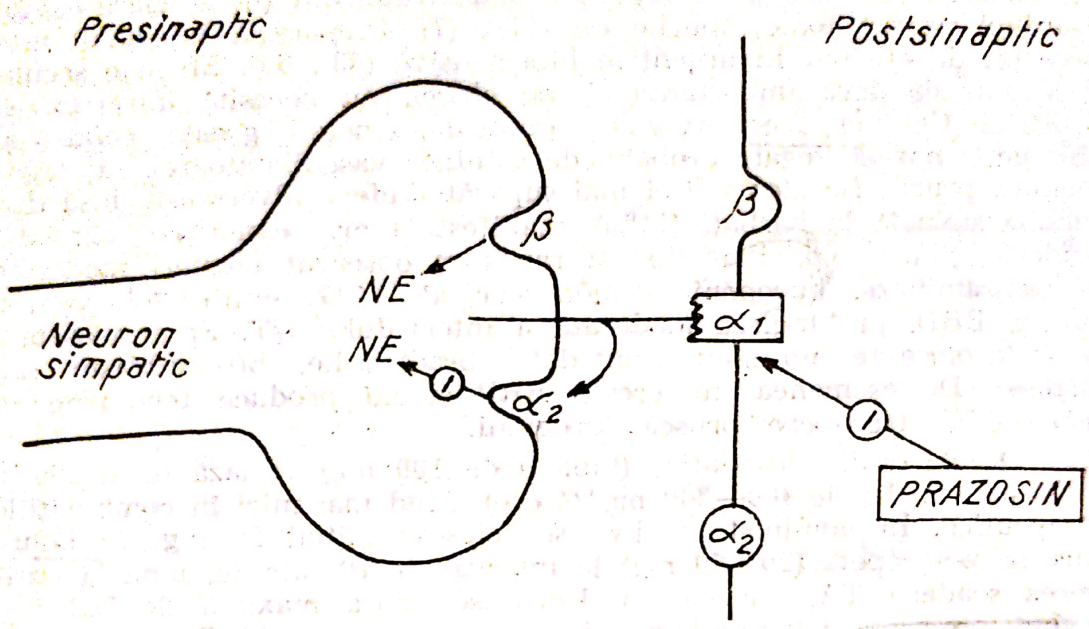


Fig. 17. — Mecanismul de acțiune al prazosinului. NE = norepinefrină.

Venodilatația importantă pe care o realizează, îndeosebi la începutul tratamentului, explică hipotensiunea ortostatică, uneori severă, chiar pînă la sincopă, ce poate să apară la prima administrare de prazosin. Acest dezavantaj, care este și cel mai important, dar rar (sub 5%), poate fi evitat prin administrarea primei doze (0,5—1 mg) seara, la culcare (43). Din același motiv, în preziua primei adminstrări, bolnavul nu trebuie să primească diuretice.

Un alt efect secundar de reținut, semnalat de curînd (Marshall), este apariția la aproximativ 1/3 din bolnavi a factorilor antinucleari, efect reversibil la întreruperea tratamentului. Poate să apară, de asemenea, obișnuință la drog, necesitînd creșterea dozelor sau întreruperea temporară a administrării.

Prazosinul este activ pe cale orală în doză medie 5—8 mg/24 ore (tablete de 1,2 și 5 mg), dar în formele severe de HTA se poate ajunge la 20 mg/24 ore.

Labetalolul (Albetol) este un alfa-beta-blocant adrenergic, își exercită acțiunea antihipertensivă prin trei mecanisme independente (65):

— blocarea neselectivă a receptorilor beta-adrenergici;

— blocarea selectivă a receptorilor alfa-adrenergici postsinaptici; ca și prazosinul, menține inhibiția locală norepinefrinică prin lipsa blocadei receptorilor alfa$_2$-adrenergici;

— recent, s-a descoperit și o activitate agonistă pe beta$_2$-receptori, care mediază vasodilatația pe beta$_1$-receptori, dar de foarte mică intensitate, suficientă însă pentru a nu produce bradicardie importantă (cum fac beta-blocantele), dar nici tahicardie, cum face pindololul, care are activitate beta-agonistă neselectivă.

crește cantitatea de guanozinmonofosfat (GMP), care modulează răspunsul miocardic la stimularea baroreceptorilor adrenergici. Prazosinul reduce astfel, minim, frecvența cardiacă.

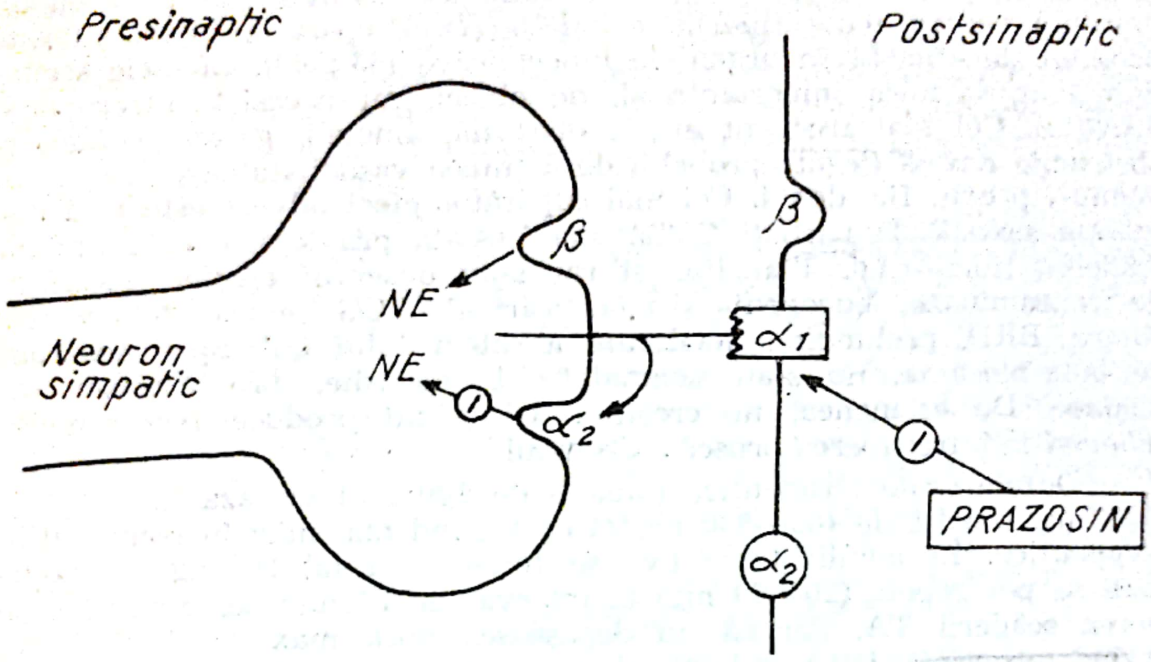


Fig. 17. — Mecanismul de acțiune al prazosinului. NE = norepinefrină.

Venodilatația importantă pe care o realizează, îndeosebi la începutul tratamentului, explică hipotensiunea ortostatică, uneori severă, chiar pînă la sincopă, ce poate să apară la prima administrare de prazosin. Acest dezavantaj, care este și cel mai important, dar rar (sub 5%), poate fi evitat prin administrarea primei doze (0,5—1 mg) seara, la culcare (43). Din același motiv, în preziua primei adminstrări, bolnavul nu trebuie să primească diuretice.

Un alt efect secundar de reținut, semnalat de curînd (Marshall), este apariția la aproximativ 1/3 din bolnavi a factorilor antinucleari, efect reversibil la întreruperea tratamentului. Poate să apară, de asemenea, obișnuință la drog, necesitînd creșterea dozelor sau întreruperea temporară a administrării.

Prazosinul este activ pe cale orală în doză medie 5—8 mg/24 ore (tablete de 1,2 și 5 mg), dar în formele severe de HTA se poate ajunge la 20 mg/24 ore.

Labetalolul (Albetol) este un alfa-beta-blocant adrenergic, își exercită acțiunea antihipertensivă prin trei mecanisme independente (65):

— blocarea neselectivă a receptorilor beta-adrenergici;

— blocarea selectivă a receptorilor alfa-adrenergici postsinaptici; ca și prazosinul, menține inhibiția locală norepinefrinică prin lipsa blocadei receptorilor alfa$_2$-adrenergici;

— recent, s-a descoperit și o activitate agonistă pe beta$_2$-receptori, care mediază vasodilatația pe beta$_1$-receptori, dar de foarte mică intensitate, suficientă însă pentru a nu produce bradicardie importantă (cum fac beta-blocantele), dar nici tahicardie, cum face pindololul, care are activitate beta-agonistă neselectivă.

Ca urmare a mecanismului său complex de acțiune, drogul va reduce predominant RVP, dar și DC. Labetalolul este astfel un antihipertensiv potent ca monoterapie în HTA ușoară (rezultate bune în 80—85% din cazuri) și eficace în treapta a II-a de tratament (în asociere cu un diuretic) pentru toate tipurile de HTA (7). Preparatul injectabil este deosebit de eficient în urgențele hipertensive (63 ; 69). Efectele secundare sînt de mică importanță și, de obicei, nu necesită întreruperea drogului. Cel mai frecvent apar : oboseală, ameteli, greață, cefalee și obstrucție nazală (legate probabil de acțiunea vasodilatatoare), raș tegumentar, prurit, flatulență. Cel mai supărător efect advers este însă disfuncția sexuală la bărbați (14%), manifestată prin ejaculare întîrziată, scăderea libido-ului. Tranzitor și rar s-au observat creșteri moderate de transaminaze, leucopenie și modificări ale ECG : extrasistole ventriculare, BRD, prelungirea moderată a intervalului *QT*. Spre deosebire de beta-blocante, nu s-au semnalat : bradicardie, bronhospasm sau dispnee. De asemenea, nu crește ARP și nu produce fenomene ca *rebound* la întreruperea bruscă a drogului.

Dozele orale terapeutice (tablete de 100 mg) variază între 200 și 1 800 mg (medie de 400—600 mg/24 ore), fiind mai mici în combinațiile terapeutice. În administrare i.v., se folosesc inițial 20 mg, în bolus, care se pot repeta (20—60 mg) la interval de 10 minute, pînă la obținerea scăderii TA, dar să nu depășească doza maximă de 300 mg. Avînd proprietății vasodilatatorii, poate reduce rapid TA, de aceea se începe întotdeauna, indiferent de calea de administrare, cu doze mici, care se cresc treptat. Prin profilul său farmacologic, labetalolul poate fi folosit ca terapie primară sau adjuvantă în HTA ușoară, moderată sau severă.

3) *Guanfacina* (Estulic, Estuline). Este un drog cu acțiune centrală ca și clonidina sau guanabenz, dar — spre deosebire de acestea — are efecte secundare mai reduse și poate realiza efecte antihipertensive prin administrare unică (88).

Efectul antihipertensiv al acestui derivat de fenilacilguanidină se manifestă prin stimularea receptorilor $alfa_2$-adrenergici centrali și periferici. Stimularea $alfa_2$-receptorilor adrenergici centrali din jurul NTS, crește acțiunea inhibitorie a acestuia asupra centrului vasomotor medular, realizînd astfel reducerea TA. Tot prin acțiune centrală produce bradicardie reflexă, mediată vagal, dependentă de doză și reduce *turnover*-ul norepinefrinei în SNC. Are deci acțiune simpatoinhibitorie, cu efecte depresive cardiovasculare. Stimularea $alfa_2$-receptorilor periferici presinaptici inhibă neurotransmisia simpatică prin intermediul ansei de *feed-back* scurt negativ, norepinefrinic. Efectul este mai pronunțat pe sectorul venos. Prin cele două mecanisme, guanfacina reduce nivelul norepinefrinei circulante și RVP totală scade.

Efectele adverse sînt dependente de doză, ele fiind mai exprimate dacă se începe cu doze mari sau se cresc rapid. Oricum, sînt mai puțin intense decît la clonidină. Efectul sedativ (apărut în 50% din cazuri), uscăciunea gurii (49% din cazuri), cefaleea, impotența (10%), rămîn cele mai frecvente. Fenomenul de *rebound* la întreruperea bruscă a drogului este semnalat mult mai rar decît la clonidină și apare între

Scanned with OKEN Scanner

Ca urmare a mecanismului său complex de acțiune, drogul va reduce predominant RVP, dar și DC. Labetalolul este astfel un antihipertensiv potent ca monoterapie în HTA ușoară (rezultate bune în 80—85% din cazuri) și eficace în treapta a II-a de tratament (în asociere cu un diuretic) pentru toate tipurile de HTA (7). Preparatul injectabil este deosebit de eficient în urgențele hipertensive (63 ; 69). Efectele secundare sînt de mică importanță și, de obicei, nu necesită întreruperea drogului. Cel mai frecvent apar : oboseală, amețeli, greață, cefalee și obstrucție nazală (legate probabil de acțiunea vasodilatatoare), raș tegumentar, prurit, flatulență. Cel mai supărător efect advers este însă disfuncția sexuală la bărbați (14%), manifestată prin ejaculare întîrziată, scăderea libido-ului. Tranzitor și rar s-au observat creșteri moderate de transaminaze, leucopenie și modificări ale ECG : extrasistole ventriculare, BRD, prelungirea moderată a intervalului *QT*. Spre deosebire de beta-blocante, nu s-au semnalat : bradicardie, bronhospasm sau dispnee. De asemenea, nu crește ARP și nu produce fenomene ca *rebound* la întreruperea bruscă a drogului.

Dozele orale terapeutice (tablete de 100 mg) variază între 200 și 1 800 mg (medie de 400—600 mg/24 ore), fiind mai mici în combinațiile terapeutice. În administrare i.v., se folosesc inițial 20 mg, în bolus, care se pot repeta (20—60 mg) la interval de 10 minute, pînă la obținerea scăderii TA, dar să nu depășească doza maximă de 300 mg. Avînd proprietății vasodilatatorii, poate reduce rapid TA, de aceea se începe întotdeauna, indiferent de calea de administrare, cu doze mici, care se cresc treptat. Prin profilul său farmacologic, labetalolul poate fi folosit ca terapie primară sau adjuvantă în HTA ușoară, moderată sau severă.

3) *Guanfacina* (Estulic, Estuline). Este un drog cu acțiune centrală ca și clonidina sau guanabenz, dar — spre deosebire de acestea — are efecte secundare mai reduse și poate realiza efecte antihipertensive prin administrare unică (88).

Efectul antihipertensiv al acestui derivat de fenilacilguanidină se manifestă prin stimularea receptorilor alfa$_2$-adrenergici centrali și periferici. Stimularea alfa$_2$-receptorilor adrenergici centrali din jurul NTS, crește acțiunea inhibitorie a acestuia asupra centrului vasomotor medular, realizînd astfel reducerea TA. Tot prin acțiune centrală produce bradicardie reflexă, mediată vagal, dependentă de doză și reduce *turn-over*-ul norepinefrinei în SNC. Are deci acțiune simpatoinhibitorie, cu efecte depresive cardiovasculare. Stimularea alfa$_2$-receptorilor periferici presinaptici inhibă neurotransmisia simpatică prin intermediul unei de *feed-back* scurt negativ, norepinefrinic. Efectul este mai pronunțat pe sectorul venos. Prin cele două mecanisme, guanfacina reduce nivelul norepinefrinei circulante și RVP totală scade.

Efectele adverse sînt dependente de doză, ele fiind mai exprimate dacă se începe cu doze mari sau se cresc rapid. Oricum, sînt mai puțin intense decît la clonidină. Efectul sedativ (apărut în 50% din cazuri), uscăciunea gurii (49% din cazuri), cefaleea, impotența (10%) rămîn cele mai frecvente. Fenomenul de *rebound* la întreruperea bruscă a drogului este semnalat mult mai rar decît la clonidină și apare între

Scanned with OKEN Scanner

a 2-a și a 7-a zi de la încetarea administrării. De remarcat sînt și efectele antagoniste minime, în asociere cu alte droguri : alături de tonicardiace sau beta-blocante nu produce bradicardie severă ; se poate combina cu droguri antidepresive sau tranchilizante.

Dozele zilnice variază între 2 și 3 mg (tableta are 1 mg), în una sau două prize. Este deci un drog cu acțiune centrală, cu eficacitate cel puțin similară cu cea a clonidinei și cu efecte secundare minime. În plus, se remarcă și o complianță mai bună la drog, avînd posibilitatea administrării în priză unică/24 ore.

4) *Minoxidilul* (Loniten) este un vasodilatator direct, puternic, activ pe cale orală, la care foarte rar s-au semnalat cazuri de rezistență, motiv pentru care este unanim acceptată folosirea drogului în treapta a patra de tratament, ca alternativă la guanetidină (50).

Acțiunea vasodilatatoare a minoxidilului (106), similară cu a hidralazinei, dar de intensitate mult mai mare, se manifestă prin creșterea cantității de AMP ciclic intracelular în mușchiul neted vascular, prin stimularea ATP-azei dependentă de Na și K și prin inhibarea sintezei de PGF_2, facilitînd, astfel, relaxarea arteriolară. Foarte activi par să fie și metaboliții minoxidilului, încă neidentificați ; așa se explică, persistența efectului hipotensor pînă la 24 ore de la administrare, deși drogul dispare din plasmă în aproximativ 12 ore.

Dintre efectele sale adverse, menționăm în mod deosebit retenția de sodiu, al cărui mecanism este încă neclar, fiind produsă, probabil, printr-o combinație de factori : acțiunea directă antinatriuretică a minoxidilului la nivelul tubului contort proximal, modificările de flux sanguin medular și stimularea reflexă, secundară hipotensiunii indusă de drog, a sistemului RAA. Uneori, retenția de sodiu și apă este atît de mare încît poate să precipite instalarea unei insuficiențe cardiace sau să-i limiteze efectul antihipertensiv. De aceea, minoxidilul se asociază întotdeauna cu un diuretic. Alte efecte secundare semnalate : tahicardia reflexă, ce necesită asocierea obligatorie cu un beta-blocant hipertricoză reversibilă la întreruperea drogului, uscăciunea gurii ; greața și cefaleea sînt frecvente, dar nu obligatorii. Modificările de ax sau de amplitudine ale undei *T*, apărute în 50—60% dn cazuri, sînt reversibile. Pericardita exsudativă, semnalată foarte rar, apare printr-un mecanism necunoscut.

Dezavantajele medicamentului sînt însă minore în raport cu eficacitatea sa deosebită în toate formele de HTA, inclusiv în cele cu IR (nu reduce filtratul glomerular). Dozele zilnice variază între 10 și 40 mg (tablete de 5 și 10 mg).

5) *Inhibitori ai enzimei de conversie.* Este bine cunoscut astăzi rolul cheie pe care îl are enzima de conversie în obținerea angiotensinei II, primul efector al sistemului RAA, ce reprezintă mecanismul patogenic principal de creștere a RVP în unele forme de HTA (21). Ideea obținerii unor droguri cu acțiune inhibitorie pe această enzimă exista de mai multă vreme. Sintetizarea lor a fost posibilă însă numai după ce s-a elucidat mecanismul de acțiune al enzimei de conversie, care este zincodependent. Inhibitorii enzimei de conversie care au intrat în uzul terapeutic pînă în prezent sînt : Captopril Enalapril

Scanned with OKEN Scanner

a 2-a și a 7-a zi de la încetarea administrării. De remarcat sînt și efectele antagoniste minime, în asociere cu alte droguri : alături de tonicardiace sau beta-blocante nu produce bradicardie severă ; se poate combina cu droguri antidepresive sau tranchilizante.

Dozele zilnice variază între 2 și 3 mg (tableta are 1 mg), în una sau două prize. Este deci un drog cu acțiune centrală, cu eficacitate cel puțin similară cu cea a clonidinei și cu efecte secundare minime. În plus, se remarcă și o complianță mai bună la drog, avînd posibilitatea administrării în priză unică/24 ore.

4) *Minoxidilul* (Loniten) este un vasodilatator direct, puternic, activ pe cale orală, la care foarte rar s-au semnalat cazuri de rezistență, motiv pentru care este unanim acceptată folosirea drogului în treapta a patra de tratament, ca alternativă la guanetidină (50).

Acțiunea vasodilatatoare a minoxidilului (106), similară cu a hidralazinei, dar de intensitate mult mai mare, se manifestă prin creșterea cantității de AMP ciclic intracelular în mușchiul neted vascular, prin stimularea ATP-azei dependentă de Na și K și prin inhibarea sintezei de PGF_2, facilitînd, astfel, relaxarea arteriolară. Foarte activi par să fie și metaboliții minoxidilului, încă neidentificați ; așa se explică, persistența efectului hipotensor pînă la 24 ore de la administrare, deși drogul dispare din plasmă în aproximativ 12 ore.

Dintre efectele sale adverse, menționăm în mod deosebit retenția de sodiu, al cărui mecanism este încă neclar, fiind produsă, probabil, printr-o combinație de factori : acțiunea directă antinatriuretică a minoxidilului la nivelul tubului contort proximal, modificările de flux sanguin medular și stimularea reflexă, secundară hipotensiunii indusă de drog, a sistemului RAA. Uneori, retenția de sodiu și apă este atît de mare încît poate să precipite instalarea unei insuficiențe cardiace sau să-i limiteze efectul antihipertensiv. De aceea, minoxidilul se asociază întotdeauna cu un diuretic. Alte efecte secundare semnalate : tahicardia reflexă, ce necesită asocierea obligatorie cu un beta-blocant hipertricoză reversibilă la întreruperea drogului, uscăciunea gurii ; greața și cefaleea sînt frecvente, dar nu obligatorii. Modificările de ax sau de amplitudine ale undei *T*, apărute în 50—60% dn cazuri, sînt reversibile. Pericardita exsudativă, semnalată foarte rar, apare printr-un mecanism necunoscut.

Dezavantajele medicamentului sînt însă minore în raport cu eficacitatea sa deosebită în toate formele de HTA, inclusiv în cele cu IR (nu reduce filtratul glomerular). Dozele zilnice variază între 10 și 40 mg (tablete de 5 și 10 mg).

5) *Inhibitori ai enzimei de conversie.* Este bine cunoscut astăzi rolul cheie pe care îl are enzima de conversie în obținerea angiotensinei II, primul efector al sistemului RAA, ce reprezintă mecanismul patogenic principal de creștere a RVP în unele forme de HTA (21). Ideea obținerii unor droguri cu acțiune inhibitorie pe această enzimă exista de mai multă vreme. Sintetizarea lor a fost posibilă însă numai după ce s-a elucidat mecanismul de acțiune al enzimei de conversie, care este zincodependent. Inhibitorii enzimei de conversie care au intrat în uzul terapeutic pînă în prezent sînt : Captopril Enalapril

Scanned with OKEN Scanner

a) *Captoprilul* (Capoten) este un aminoacid sintetic — aminomercaptoalcanoil —, care conține ca parte activă grupul sulfhidril, prin intermediul căruia inhibă competitiv enzima de conversie (prin blocarea ionului de zinc). A fost descoperit de grupul lui Ondetti și Cushman, în 1977.

Acțiunea sa antihipertensivă se realizează în principal prin reducerea nivelului plasmatic de angiotensină II. Complementar, efectul antihipertensiv al captoprilului este obținut și prin acumularea de bradikinină, substanță cu rol vasodilatator, a cărei metabolizare implică participarea enzimei de conversie și prin stimularea sintezei de PGE_2, substanță vasodepresivă, care explică îndeosebi vasodilatația renală indusă de drog. Recent, Campbell constată că drogul (Capoten) realizează și inhibiția pre- și postjoncțională a funcției simpatice, prin reducerea producției locale de norepinefrină (stimulată în condiții normale de angiotensina II).

Acțiunea captoprilului este independentă de nivelul reninemic, dar majoritatea studiilor pledează pentru efectul mai bun în cazurile cu ARP crescută (10). Eficacitatea sa și la hipertensivi cu ARP scăzută este explicabilă prin intervenția sodiului, care, în exces, așa cum este în HTA hiperreninemică, crește răspunsul presor la angiotensina II. Pentru a evita acest efect al excesului de sare este necesară asocierea captoprilului cu restricția de sodiu și/sau un saluretic. Captoprilul crește ARP datorită dispariției *feed-back*-ului negativ, întreținut de angiotensina II.

Captoprilul este un drog antihipertensiv potent ; are însă multe efecte secundare, unele fiind legate de grupul sulfhidril, care îi limitează folosirea. Cele mai severe efecte secundare, rare din fericire, sînt : pancitopenia, agranulocitoza, proteinuria pînă la sindrom nefrotic, deși nu reduce FG. Explicația posibilă pentru proteinurie este apariția unor leziuni glomerulare minime sau membranoase sub tratamentul cu captopril. Alte efecte secundare întîlnite sînt : raș tegumentar, vasculite, tulburări digestive, modificări ale gustului pînă la dispariția sa, crampe musculare prin hipokaliemie (mai ales dacă se asociază și un diuretic) și modificări dinamice ale fazei de repolarizare la cei cu angină și scădere brutală a TA. Hipotensiunea ortostatică este rară, pentru că drogul nu alterează răspunsul cardiovascular la stimulii simpatici și nici nivelul de Ca, dar poate să apară uneori la prima doză. De aceea, înainte de prima administrare, care va fi seara la culcare, se întrerupe diureticul timp de 2—3 zile (prima doză nu va fi mai mare de 25 mg). De remarcat că nu favorizează retenția de sodiu, deoarece reduce nivelul de aldosteron și crește FG. Astfel, se poate folosi și în IRC, dar eliminarea drogului fiind predominant renală, se vor ajusta dozele.

Captoprilul este eficace (aproximativ 70% din cazuri) în HTAE, îndeosebi în formele hiperreninemice sau în HTA secundară (renovasculară, renoparenchimatoasă) ușoară, moderată sau severă, necomplicată, ca monoterapie sau în combinație cu un diuretic (85).

Dozele folosite sînt, în medie, de 200—300 mg/24 ore, cu variații între 100—400 mg/24 ore (tablete 25 și 50 mg). Creșterea dozelor se face treptat.

Scanned with OKEN Scanner

a) *Captoprilul* (Capoten) este un aminoacid sintetic — aminomercaptoalcanoil —, care conține ca parte activă grupul sulfhidril, prin intermediul căruia inhibă competitiv enzima de conversie (prin blocarea ionului de zinc). A fost descoperit de grupul lui Ondetti și Cushman, în 1977.

Acțiunea sa antihipertensivă se realizează în principal prin reducerea nivelului plasmatic de angiotensină II. Complementar, efectul antihipertensiv al captoprilului este obținut și prin acumularea de bradikinină, substanță cu rol vasodilatator, a cărei metabolizare implică participarea enzimei de conversie și prin stimularea sintezei de PGE_2, substanță vasodepresivă, care explică îndeosebi vasodilatația renală indusă de drog. Recent, Campbell constată că drogul (Capoten) realizează și inhibiția pre- și postjoncțională a funcției simpatice, prin reducerea producției locale de norepinefrină (stimulată în condiții normale de angiotensina II).

Acțiunea captoprilului este independentă de nivelul reninemic, dar majoritatea studiilor pledează pentru efectul mai bun în cazurile cu ARP crescută (10). Eficacitatea sa și la hipertensivi cu ARP scăzută este explicabilă prin intervenția sodiului, care, în exces, așa cum este în HTA hipereninemică, crește răspunsul presor la angiotensina II. Pentru a evita acest efect al excesului de sare este necesară asocierea captoprilului cu restricția de sodiu și/sau un saluretic. Captoprilul crește ARP datorită dispariției *feed-back*-ului negativ, întreținut de angiotensina II.

Captoprilul este un drog antihipertensiv potent ; are însă multe efecte secundare, unele fiind legate de grupul sulfhidril, care îi limitează folosirea. Cele mai severe efecte secundare, rare din fericire, sînt : pancitopenia, agranulocitoza, proteinuria pînă la sindrom nefrotic, deși nu reduce FG. Explicația posibilă pentru proteinurie este apariția unor leziuni glomerulare minime sau membranoase sub tratamentul cu captopril. Alte efecte secundare întîlnite sînt : raș tegumentar, vasculite, tulburări digestive, modificări ale gustului pînă la dispariția sa, crampe musculare prin hipokaliemie (mai ales dacă se asociază și un diuretic) și modificări dinamice ale fazei de repolarizare la cei cu angină și scădere brutală a TA. Hipotensiunea ortostatică este rară, pentru că drogul nu alterează răspunsul cardiovascular la stimulii simpatici și nici nivelul de Ca, dar poate să apară uneori la prima doză. De aceea, înainte de prima administrare, care va fi seara la culcare, se întrerupe diureticul timp de 2—3 zile (prima doză nu va fi mai mare de 25 mg). De remarcat că nu favorizează retenția de sodiu, deoarece reduce nivelul de aldosteron și crește FG. Astfel, se poate folosi și în IRC, dar eliminarea drogului fiind predominant renală, se vor ajusta dozele.

Captoprilul este eficace (aproximativ 70% din cazuri) în HTAE, îndeosebi în formele hiperreninemice sau în HTA secundară (renovasculară, renoparenchimatoasă) ușoară, moderată sau severă, necomplicată, ca monoterapie sau în combinație cu un diuretic (85).

Dozele folosite sînt, în medie, de 200—300 mg/24 ore, cu variații între 100—400 mg/24 ore (tablete 25 și 50 mg). Creșterea dozelor se face treptat.

Scanned with OKEN Scanner

b) *Enalaprilul.* După 1980, s-a sintetizat un nou inhibitor al enzimei de conversie, cu aceleași acțiuni ca și captoprilul, dar cu efecte secundare mult mai estompate, deoarece în această substanță — esterul etilic al acidului enalaprilic — lipsește grupul sulfhidril. Interacțiunea cu enzima de conversie se realizează prin intermediul ionului de carboxilat (14). Se formează, astfel, un complex enzimă-inhibitor cu stabilitate chiar mai mare decît complexul realizat de captopril, datorită proprietăților hidrofobe ale feniletilului.

Efectul antihipertensiv al enlaprilului constă în reducerea RVP, fără să se modifice semnificativ și volumul plasmatic.

Toleranța la drog este mult mai bună decît la captopril, efectele secundare fiind similare, dar cu frecvență foarte redusă. Răspunsul hipotensor, ca intensitate și durată, este dependent de doza zilnică. Aceasta variază între 20 și 40 mg/24 ore (tablete de 10 mg). Administrarea se face în priză unică sau de două ori pe zi, eficacitatea fiind similară la grupuri selectate de pacienți (41).

Indicațiile terapeutice ale enalaprilului sînt aceleași ca și pentru captopril, el fiind eficace ca terapie inițială — monoterapie — sau în asociere cu un diuretic în aproape toate formele de HTA care acuză ca mecanism patogenic sistemul RAA.

6 *Blocanții de calciu,* introduși pentru prima oară în terapeutică de Fleckenstein, sînt folosiți în tratamentul HTA numai din ultimii ani (inițial au fost administrați ca droguri antianginoase și antiaritmice (11).

Efectul vasodilatator se realizează prin :

a) blocarea selectivă și competitivă a influxului de calciu extracelular prin canalele lente din membrana celulară. Ca urmare, scade concentrația ionilor de Ca intracelular cu rol în activarea proteinelor contractile. Reducerea activității contractile este urmată de relaxarea mușchiului neted vascular, în special arteriolar ; scade, astfel, rezistența vasculară periferică. Acest mecanism principal de acțiune este prezent și la nivelul mușchiului neted al arterelor coronare, cerebrale, mezenterice și renale, ca și la nivelul miocardului și celulelor *pace-maker*-ilor cardiaci. Efectul variază ca amploare în funcție de drog : verapamilul și diltiazemul au efect aproape egal pe moicard, *pace-maker* și arteriole, în timp ce nifedipina este deosebit de eficace pe circulația periferică și coronară ; vasele de capacitanță sînt puțin influențate ;

b) un mecanism secundar al relaxării este presupus a fi (97) inhibarea necompetitivă a receptorilor $alfa_2$-postsinaptici, care sînt stimulați de CA endogene. Explicația posibilă a interferenței cu receptorii $alfa_2$-postsinaptici constă în faptul că formarea complexului $alfa_2$-agonist-receptor este urmată de influxul ionilor de calciu, care activează proteinele contractile. Prin blocarea influxului de calciu, complexul $alfa_2$agonist-receptor devine ineficient.

În tratamentul HTA au fost folosite numai două droguri cu acțiune blocantă de calciu : nifedipina și verapamilul.

a) *Nifedipina* (Corinfar) este activă pe cale orală sau în administrare sublinguală, efectul său instalîndu-se rapid, în 30 de minute și, respectiv, în 10—15 minute.

Scanned with OKEN Scanner

b) *Enalaprilul.* După 1980, s-a sintetizat un nou inhibitor al enzimei de conversie, cu aceleași acțiuni ca și captoprilul, dar cu efecte secundare mult mai estompate, deoarece în această substanță — esterul etilic al acidului enalaprilic — lipsește grupul sulfhidril. Interacțiunea cu enzima de conversie se realizează prin intermediul ionului de carboxilat (14). Se formează, astfel, un complex enzimă-inhibitor cu stabilitate chiar mai mare decît complexul realizat de captopril, datorită proprietăților hidrofobe ale feniletilului.

Efectul antihipertensiv al enlaprilului constă în reducerea RVP, fără să se modifice semnificativ și volumul plasmatic.

Toleranța la drog este mult mai bună decît la captopril, efectele secundare fiind similare, dar cu frecvență foarte redusă. Răspunsul hipotensor, ca intensitate și durată, este dependent de doza zilnică. Aceasta variază între 20 și 40 mg/24 ore (tablete de 10 mg). Administrarea se face în priză unică sau de două ori pe zi, eficacitatea fiind similară la grupuri selectate de pacienți (41).

Indicațiile terapeutice ale enalaprilului sînt aceleași ca și pentru captopril, el fiind eficace ca terapie inițială — monoterapie — sau în asociere cu un diuretic în aproape toate formele de HTA care acuză ca mecanism patogenic sistemul RAA.

6 *Blocanții de calciu,* introduși pentru prima oară în terapeutică de Fleckenstein, sînt folosiți în tratamentul HTA numai din ultimii ani (inițial au fost administrați ca droguri antianginoase și antiaritmice (11).

Efectul vasodilatator se realizează prin :

a) blocarea selectivă și competitivă a influxului de calciu extracelular prin canalele lente din membrana celulară. Ca urmare, scade concentrația ionilor de Ca intracelular cu rol în activarea proteinelor contractile. Reducerea activității contractile este urmată de relaxarea mușchiului neted vascular, în special arteriolar ; scade, astfel, rezistența vasculară periferică. Acest mecanism principal de acțiune este prezent și la nivelul mușchiului neted al arterelor coronare, cerebrale, mezenterice și renale, ca și la nivelul miocardului și celulelor *pace-maker*-ilor cardiaci. Efectul variază ca amploare în funcție de drog : verapamilul și diltiazemul au efect aproape egal pe moicard, *pace-maker* și arteriole, în timp ce nifedipina este deosebit de eficace pe circulația periferică și coronară ; vasele de capacitanță sînt puțin influențate ;

b) un mecanism secundar al relaxării este presupus a fi (97) inhibarea necompetitivă a receptorilor $alfa_2$-postsinaptici, care sînt stimulați de CA endogene. Explicația posibilă a interferenței cu receptorii $alfa_2$-postsinaptici constă în faptul că formarea complexului $alfa_2$-agonist-receptor este urmată de influxul ionilor de calciu, care activează proteinele contractile. Prin blocarea influxului de calciu, complexul $alfa_2$agonist-receptor devine ineficient.

În tratamentul HTA au fost folosite numai două droguri cu acțiune blocantă de calciu : nifedipina și verapamilul.

a) *Nifedipina* (Corinfar) este activă pe cale orală sau în administrare sublinguală, efectul său instalîndu-se rapid, în 30 de minute și, respectiv, în 10—15 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul rapid și semnificativ (reduce TA cu 20%) se datorește acțiunii directe arteriolodilatatoare intense (venodilatația este nesemnificativă). Din acest motiv este folosită în tratamentul urgențelor hipertensive (70), fiind utilă, mai ales, în feocromocitomul cu HTA persistentă (CA pot să modifice calciul intracelular prin creșterea permeabilității sarcolemei la sodiu. Prin mecanism de schimb Na^+ — Ca^{++} crește și concentrația intracelulară de Ca^{++}).

Fiind arteriolodilatator potent, reduce postsarcina, efect bun în HTA cu insuficiență cardiacă. Producînd vasodilatație coronară (îndeosebi la nivel subendocardic), este utilă în HTA cu angină vasospastică. Nu interferează cu metabolismul sodiului, nu reduce FG și, deci, se poate folosi în IR. Nu crește semnificativ și constant ARP. Este utilă în HTAE hiporeninemică, deoarece, în aceste forme, crește concentrația intracelulară de Na^+ și, deci, și de Ca^{++}. Trebuie evitată cînd DC este crescut.

Efectele sale secundare sînt puține și rar necesită întreruperea drogului. Tahicardia reflexă indusă de hipotensiunea realizată este constantă dar nesemnificativă. Alte efecte secundare sînt cefalee, raș tegumentar, edeme perimaleolare (prin modificări de permeabilitate capilară sau a presiunii de perfuzie), uneori hipotensiune ortostatică.

Este activă în doze de 40—60 mg/24 ore (administrată la interval de 6 ore) ca terapie inițială în HTAE hiporeninemică sau ca tratament adjuvant (în asociere cu un beta-blocant sau cu metildopa) în celelalte forme de HTA, ținînd seama de indicațiile specifice menționate mai sus (73). Este un drog potent în urgențele hipertensive, cînd se administrează perlingual (1 tabletă are 10 mg).

b) *Verapamilul* (Isoptin). Acest blocant de calciu avînd efect relativ egal pe mușchiul neted vascular, pe miocard și pe *pace-makerii* cardiaci, are indicații și contraindicații specifice. Astfel, el nu reduce frecvența cardiacă (datorită efectului cardiodepresant), dar are efect inotrop negativ evident, mai ales, pe un cord anterior afectat ; de aceea, nu se administrează în insuficiența cardiacă decît cu mari precauții. Poate precipita apariția tulburărilor de conducere și, deci, se evită asocierea cu beta-blocantele. Această asociere este strict contraindicată în administrarea intravenoasă a verapamilului, deoarece s-a semnalat chiar asistolă.

Ca efecte secundare, în afara celor cardiace, prezentate anterior, mai semnalăm efectele digestive : greață și constipație.

Este eficace în administrare orală în doze de 240—320 mg/zi (drajeuri de 80 mg) ca monoterapie în HTA hiperkinetică sau ca terapie adjuvantă în HTA moderată. Se poate folosi și în urgențele hipertensive (mai rar) în doze de 5—10 mg i.v. (fiole de 5 mg/2 ml). Blocanții de calciu se dovedesc a fi antihipertensive potente deosebit de eficace în anumite forme de HTA.

7) *Urapidil* (Ebrantil) este un drog antihipertensiv (47 ; 48) introdus în tratamentul HTA din 1981, care își exercită acțiunea prin trei mecanisme :

Scanned with OKEN Scanner

— central, asemănător clonidinei (probabil prin stimularea alfa$_2$-receptorilor adrenergici din jurul NTS, urmată de deprimarea centrului medular) ;

— mecanism periferic, care este complex : pe de o parte urapidilul este, parțial, agonist cu alfa$_2$-receptorii presinaptici, iar pe de altă parte blochează neselectiv alfa-receptorii postsinaptici ; efectul pe alfa$_1$-receptorii postsinaptici este, însă, de 33 de ori mai mare decît pe alfa$_2$-receptori, predominînd, deci, vasodilatația ;

— efect antihistaminergic (pe receptorii H_1).

Prin acțiunea sa complexă, urapidilul reduce tonusul simpatic și, deci, RVP, fără să crească compensator activitatea cardiacă, ceea ce îl recomandă ca un drog potent antihipertensiv, cu puține efecte secundare. Realizează scăderea semnificativă a TA în prima săptămînă de tratament, după care TA suferă variații mici, chiar la suplimentarea dozei. Efectele secundare semnalate sînt de mică importanță : prurit, greață, cefalee, uscăciunea gurii, exanteme, insomnie și palpitații.

Se folosește ca monoterapie sau terapie asociată (nu s-au semnalat interacțiuni medicamentoase) în tratamentul HTA ușoare, moderate sau severe, în doze de 30—90 mg/24 ore (1 capsulă are 30 mg), în priză unică sau de 2 ori/zi (87). Deoarece reduce postsarcina, se poate folosi și în insuficiența cardiacă. Este deosebit de eficace în urgențele hipertensive, în administrare i.v. sau în perfuzie (fiole de 25 sau 50 mg). Inițial, se administrează 20—25 mg i.v., în bolus, după care efectul apare în cinci minute. Efectul maxim se instalează în 40 de minute. Dacă este nevoie, se repetă bolusul de 2 sau de 3 ori, la interval de 45—60 de minute. Cînd s-a obținut TA dorită, se poate continua cu o perfuzie cu ritm de 0,15 mg/min. timp de 24—36 ore. Administrarea i.v. este folosită și în anesteziologie, în inducerea hipotensiunii controlate, îndeosebi în chirurgia coronarelor. Dacă, secundar *by-pass*-ului aortocoronarian, apare sindromul de debit mic, urapidilul se poate asocia cu dobutamina.

8. *Muzolimina* (Edrul). Muzolimina este un nou tip de diuretic de ansă, extrem de potent, comparabil sau superior furosemidului și acidului etacrinic (30 ; 31).

Locul de acțiune este ansa ascendentă Henle, unde împiedică reabsorbția activă de sodiu (este, deci, saluretic). Dar, spre deosebire de furosemid, nu acționează în interiorul tubului, ci peritubular. Astfel, nu interferează cu furosemidul în legarea de glicoproteina Tamm-Horsfall. Ca efect adițional posibil, amintim capacitatea muzoliminei, ca și a furosemidului, de a stimula fosforilarea oxidativă la nivelul mitocondriei tubulare. Acest ultim mecanism intrevine în potențarea efectului la creșterea dozelor. Spre deosebire de furosemid, acetazolamidă și hidroclorotiazidă, nu are grupul SO_2NH_2 nesubstituit care interferează cu anhidrida carbonică ; deci, nu inhibă activitatea anhidrazei carbonice și nici nu induce excreție marcată de bicarbonat sau fosfat. Un alt avantaj al acestui saluretic îl constituie kaliureza minimă, suplimentarea de K în timpul tratamentului nefiind necesară.

Efectul său se instalează mai lent (în aproximativ 45 de minute — 2 ore după administrarea i.v.) față de furosemid, încît vîrful acțiunii

sale este mai puțin abrupt și mai puțin intens, dar efectul diuretic este de mai lungă durată (2—3 ore) (fig. 18) și în exces față de cel al furosemidului, încît acțiunea diuretică, *per* total, este apreciată ca fiind mai importantă.

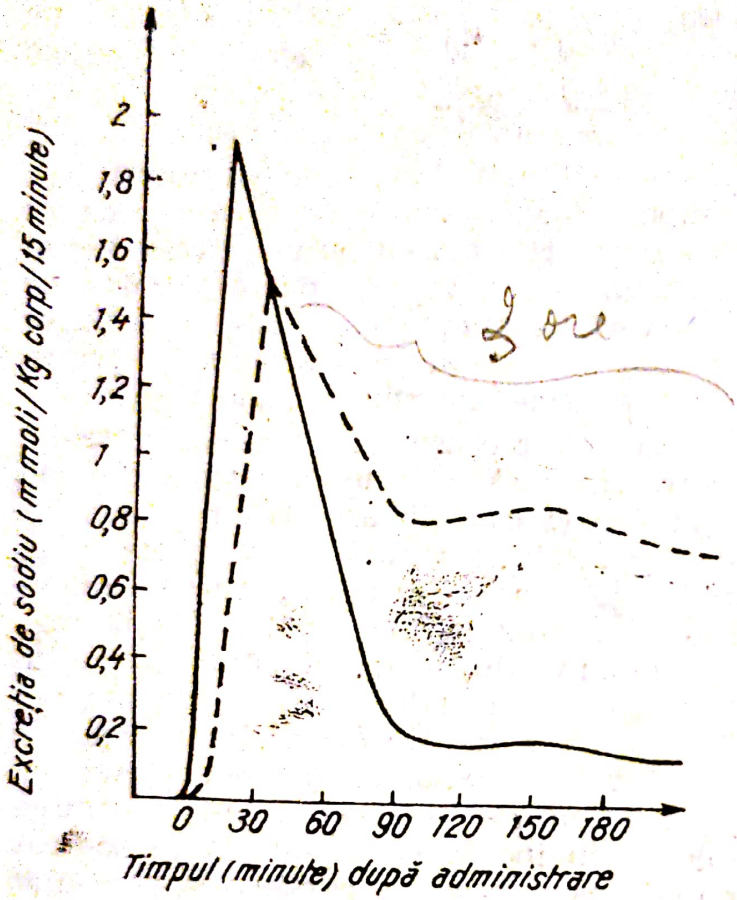


Fig. 18. — Curba raportului timp-răspuns după administrarea intravenoasă de furosemid și muzolimină.
——— furosemid 1 mg/kilocorp (i.v.)
------ muzolimină 1 mg/kilocorp (i.v.)

În afara efectului diuretic, care este dependent de doză, acțiunea antihipertensivă se realizează și prin alte două mecanisme complementare : reducerea activității norepinefrinice și activarea prostaglandinelor și kininelor.

Drogul are absorbție intestinală bună. Metabolizarea se face hepatic (insuficiența hepatică necesită modificarea dozelor), rezultînd metaboliți inactivi ca diuretice, care se elimină biliar și renal. Drogul se elimină în formă inactivă numai în proporție de 10% prin rinichi.

Nu reduce FG sau FPR, parametri pe care chiar îi crește, după unele studii, putîndu-se administra în IR în doze active. Stimulează sistemul RAA.

Are puține efecte secundare : hipotensiune (2,4%), astenie (2%), cefalee (1,6%), crampe musculare (0,8%), exantem (0,7%), uscăciunea gurii și palpitații (0,4%). Față de celelalte saluretice, prezintă următoarele avantaje : modificările ionice (Na, K, Cl) și ale metabolismului lipidic sînt minime : nu produce retenție azotată ; nu diminuează toleranța la glucide ; nu alterează dinamica sexuală la bărbați ; nu are interacțiuni negative cu alte droguri.

Poate fi folosit în HTAE blîndă sau moderată ca terapie inițială, în doze de 20 mg/24 ore, în priză unică, cu eficacitate în 80% din cazuri. Reducerea TA este importantă în prima săptămînă de tratament după care efectul este constant. În HTA moderată sau severă, se poate folosi ca terapie adjuvantă în doze de 20—40 mg/24 ore chiar în formele cu IC sau IR avansată.

Combinînd potența deosebită, caracteristică diureticelor de ansă cunoscute, cu efectul prelungit, caracteristic tiazidelor, precum și cu o bună tolerabilitate, muzolimina constituie o alternativă de preferat în cazul indicațiilor de tratament diuretic (68).

Noi efecte secundare ale drogurilor antihipertensive

Aproape toate drogurile antihipertensive au efecte secundare mai mult sau mai puțin exprimate, legate de mecanismul lor intim de acțiune, majoritatea fiind bine cunoscute.

Vom insista asupra *fenomenului de rebound*, apărut la întreruperea bruscă a unor droguri, care poate avea urmări severe. Cel mai frecvent este semnalat la întreruperea bruscă a administării de clonidină și se manifestă prin : creșterea marcată a TA, îndeosebi diastolice, la valori mai mari decît cele anterioare tratamentului, cefalee, nervozitate, palpitații, tremor, insomnie, dureri abdominale și tahicardie. Această simptomatologie apare în primele 8—24 ore de la întrerupere și se însoțește de creșterea catecolaminelor plasmatice și urinare, care probabil o și explică. Tratamentul de elecție îl constituie administrarea i.v. de 0,3 mg clonidină sau propranolol (1—4 mg i.v.) sau labetalol (20—40 mg i.v.). Aceeași simptomatologie este prezentă, însă mult mai rar, la întreruperea bruscă a guanfacinei. Simptomele apar între a 2-a și a 7-a zi de la încetarea administrării.

Fenomenul de *rebound* la întreruperea bruscă a beta-blocantelor nu se manifestă prin creșterea valorilor tensionale, ci, la indivizii cu HTA și angină pectorală, pot să apară accidente coronariene majore. Explicația constă, probabil, în creșterea sensibilității beta-receptorilor deblocați brusc.

Un efect secundar al terapiei antihipertensive, mult cercetat în ultima vreme, este *efectul pe metabolismul lipidic* (16). Ideea de la care s-a pornit a fost constatarea prin trialuri succesive, că reducerea TA, deși a scăzut incidența accidentelor vasculare cerebrale și a insuficienței renale prin nefroangioscleroză, în mod paradoxal nu a ameliorat mortalitatea prin cardiopatie ischemică ; este posibil ca tratamentul antihipertensiv să influențeze în mod negativ un alt factor de risc major al aterosclerozei, ceea ce contracarează efectul bun al reducerii TA ; de atunci, prin repetate studii (16 ; 108), s-a cercetat efectul diureticelor și inhibitorilor adrenergici centrali sau periferici, drogurile cele mai folosite pe perioade lungi, asupra metabolismului lipidic. S-a urmărit în mod deosebit raportul dintre colesterolul total și lipoproteinele cu densitate mare (HDL), care este crescut la pacienții cu cardiopatie ischemică (studiul Framingham), precum și cantitatea de lipo-

Scanned with OKEN Scanner

proteine cu densitate mică (LDL) cu mare potențial aterogen (Lewy) și de HDL cu efect protector pentru ateroscleroză (Miller).

S-a constatat că diureticele (exceptînd muzolimina) modifică cel mai mult spectrul lipidic, ceea ce contracarează efectul lor bun hipotensor. Se pune chiar problema înlocuirii lor cu alt drog în prima treaptă de tratament la pacienții cu HTA ușoară (2 ; 3). Dintre ele, hidroclorotiazida și clortalidona (2) au repercusiunile cele mai marcate pe metabolismul lipidic : cresc colesterolul total, trigliceridele și nivelul de LDL. Furosemidul reduce puțin cantitatea de HDL. Perturbările lipidice, alături de cele glucidice (scad toleranța la glucide prin reducerea insulinemiei) explică de ce reducerea TA prin diuretice nu ameliorează incidența cardiopatiei ischemice. Metildopa și, mai puțin, rezerpina, cresc raportul colesterol total/HDL prin scăderea concentrației de HDL (16), iar beta-blocantele cresc trigliceridele (cu excepția nadololului) și scad concentrația de HDL (cu excepția pindololului).

Efectul secundar pe metabolismul lipidic atît al diureticelor cît și al beta-blocantelor în administrare cronică implică cunoașterea profilului lipidic al fiecărui individ hipertensiv cu HTA ușoară sau moderată, înaintea începerii tratamentului. Dacă există modificări lipidice, atunci se începe cu un drog antihipertensiv care nu le accentuează. Prazosinul pare să constituie alternativa cea mai atractivă, în această situație, deoarece este lipsit de efecte metabolice.

Asocierea, relativ frecventă, a HTA cu *sarcina* a incitat cercetări ample privind efectele secundare ale tratamentului antihipertensiv, legate de această stare fiziologică. S-a constatat că (23) :

— tiazidicele pot induce trombocitopenii și pancreatită acută la gravide, printr-un mecanism încă neelucidat ; din acest motiv se preferă furosemidul ;

— beta-blocantele trebuie evitate, pentru că întîrzie dezvoltarea intrauterină a fătului și pot induce hipoglicemie și bradicardie neonatală ;

— inhibitorii enzimei de conversie sînt contraindicați, în prima parte a sarcinii, cînd pot provoca avort fetal, deoarece, prin reducerea sintezei uterine de prostaglandine, reduc fluxul sanguin uterin (76).

Cunoașterea și a acestor efecte secundare vine în ajutorul clinicianului în alegerea drogului potrivit pentru fiecare individ hipertensiv.

Asocierea de droguri antihipertensive

Dacă monoterapia folosită inițial devine ineficace, este necesară fie înlocuirea drogului, fie asocierea lui cu alte droguri antihipertensive, care să aibă acțiune sinergică. În alegerea combinației de droguri, trebuie ținut seama de mecanismul lor de acțiune încît să nu-și anuleze efectul antihipertensiv sau să-și cumuleze efectele secundare. Combinațiile drogurilor antihipertensive posibile sînt redate în fig. 19 (36).

Asocierea cea mai frecventă folosită este beta-blocant și diuretic, eficace la 70—75% dintre hipertensivi. În alegerea diureticului și a beta-blocantului trebuie avute în vedere, în afara contraindicațiilor specifice fiecărui drog, efectele cumulative pe metabolismul lipidic.

Scanned with OKEN Scanner

Beta-blocante	Da											
Prazosin	Da	Da										
Rezerpină	Da	Nu	?									
Metildopa	Da	(Da)	(Da)	Nu								
Clonidină	Da	(Nu)	(Da)	Nu	Nu							
Hidralazină	Da	Da	Posibil	Da	Da	Da						
Verapamil	Da	Posibil	Posibil	Posibil	Posibil	Posibil	(Da)					
Nifedipină	Da	Da	Posibil	Posibil	Da	Da	Nu	Nu				
Captopril	Da	(Posibil)	Posibil	Posibil	Posibil	Posibil	Posibil	Posibil	Posibil			
Minoxidil	obligatoriu	obligatoriu	?	Posibil	Da	Da	Nu	Da	Posibil	Posibil		
Guanetidină	Da	Posibil	Nu	Nu	(Da)	Posibil	Da	Posibil	Posibil	Posibil	Nu	
	Diuretic	Beta-blocant	Prazosin	Rezerpină	Metildopa	Clonidină	Hidralazină	Verapamil	Nefedipină	Captopril	Minoxidil	Guanetidină

Fig 19

Fig. 19. — Combinații posibile ale diferitelor droguri antihipertensive (după Gross).

Combinație beta-blocantelor cu blocanții de calciu este bine venită numai pentru nifedipină sau nitredipină, care induc tahicardie reflexă. În schimb, trebuie evitată combinația de beta-blocant și verapamil, datorită riscului de bradicardie excesivă, tulburări de conducere atrioventriculare sau chiar oprire cardiacă. Combinația este strict contraindicată cînd verapamilul este administrat i.v. Nu este sigur dacă beta-blocantele cu acțiune simpatomimetică intrinsecă nu constituie o excepție din acest punct de vedere.

Inhibitorii enzimei de conversie și diureticele își potențează acțiunea, dar pentru a se evita hipokaliemia severă este necesară reducerea dozelor ambelor droguri. Combinarea captorilului cu beta-blocantele este de evitat, deoarece beta-blocantul deprimă sistemul RAA, iar captoprilul este mai eficace în formele hiperreninemice. Mai puține lucruri se știu despre asocierea lor cu blocanții de calciu, dar probabil că este eficace.

Vasodilatatoarele se asociază cel mai frecvent cu diureticele și cu beta-blocantele, evitîndu-se astfel retenția hidrosalină și tahicardia reflexă induse de vasodilatatoare. Nu se recomandă asocierea vasodilatatoarelor între ele, datorită pericolului de hipotensiune ortostatică severă și acumulării efectelor reflexe cardiovasculare. Este contraindicată combinația minoxidil-guanetidină, deoarece poate să apară hipotensiune ortostatică severă, prin blocarea reflexelor vasoconstrictive. Dacă bolnavul primește guanetidină, se va opri administrarea acestui drog cel puțin cu o săptămînă înaintea folosirii minoxidilului.

Reactualizarea tratamentului în trepte

Tratamentul în trepte al HTA, introdus de "National High Blood Pressure Education Program of National Heart, Lung and Blood Institute" în ultimii ani ai deceniului trecut, a cîștigat foarte mulți adepți, generalizîndu-se, deși unii îl consideră neimaginativ și neștiințific, pentru că nu ia în considerare toate variabilele ce caracterizează HTA.

Selecția drogurilor antihipertensive pentru fiecare treaptă terapeutică trebuie să fie riguroasă și să țină seama că multe dintre ele au proprietăți care tind să crească TA, alături de reducerea ei, de exemplu : diureticele și vasodilatatoarele prin stimularea sistemului RAA; vasodilatatoarele și unii inhibitori adrenergici prin retenția de lichide ; beta-blocantele fără activitate simpatomimetică intrinsecă prin creșterea RVP.

Etapele terapeutice propuse inițial erau următoarele (43) :

Treapta I	Diuretic oral (în mod obișnuit tiazidic).
Treapta II	Se adaugă inhibitor simpatic (beta-blocant, metildopa, clonidină, prazosin sau rezerpină).
Treapta III	Se adaugă vasodilatator (hidralazină sau prazosin).
Treapta IV	Se adaugă un inhibitor simpatic puternic : guanetidină, betamidină.

Aceasta a constituit punctul de plecare al unui număr mare de studii privind îndeosebi alegerea drogului în prima treaptă, ce va fi

Scanned with OKEN Scanner

Combinație beta-blocantelor cu blocanții de calciu este bine venită numai pentru nifedipină sau nitredipină, care induc tahicardie reflexă. În schimb, trebuie evitată combinația de beta-blocant și verapamil, datorită riscului de bradicardie excesivă, tulburări de conducere atrioventriculare sau chiar oprire cardiacă. Combinația este strict contraindicată cînd verapamilul este administrat i.v. Nu este sigur dacă beta-blocantele cu acțiune simpatomimetică intrinsecă nu constituie o excepție din acest punct de vedere.

Inhibitorii enzimei de conversie și diureticele își potențează acțiunea, dar pentru a se evita hipokaliemia severă este necesară reducerea dozelor ambelor droguri. Combinarea captorilului cu beta-blocantele este de evitat, deoarece beta-blocantul deprimă sistemul RAA, iar captoprilul este mai eficace în formele hiperreninemice. Mai puține lucruri se știu despre asocierea lor cu blocanții de calciu, dar probabil că este eficace.

Vasodilatatoarele se asociază cel mai frecvent cu diureticele și cu beta-blocantele, evitîndu-se astfel retenția hidrosalină și tahicardia reflexă induse de vasodilatatoare. Nu se recomandă asocierea vasodilatatoarelor între ele, datorită pericolului de hipotensiune ortostatică severă și acumulării efectelor reflexe cardiovasculare. Este contraindicată combinația minoxidil-guanetidină, deoarece poate să apară hipotensiune ortostatică severă, prin blocarea reflexelor vasoconstrictive. Dacă bolnavul primește guanetidină, se va opri administrarea acestui drog cel puțin cu o săptămînă înaintea folosirii minoxidilului.

Reactualizarea tratamentului în trepte

Tratamentul în trepte al HTA, introdus de "National High Blood Pressure Education Program of National Heart, Lung and Blood Institute" în ultimii ani ai deceniului trecut, a cîștigat foarte mulți adepți, generalizîndu-se, deși unii îl consideră neimaginativ și neștiințific, pentru că nu ia în considerare toate variabilele ce caracterizează HTA.

Selecția drogurilor antihipertensive pentru fiecare treaptă terapeutică trebuie să fie riguroasă și să țină seama că multe dintre ele au proprietăți care tind să crească TA, alături de reducerea ei, de exemplu : diureticele și vasodilatatoarele prin stimularea sistemului RAA; vasodilatatoarele și unii inhibitori adrenergici prin retenția de lichide ; beta-blocantele fără activitate simpatomimetică intrinsecă prin creșterea RVP.

Etapele terapeutice propuse inițial erau următoarele (43) :

Treapta I	Diuretic oral (în mod obișnuit tiazidic).
Treapta II	Se adaugă inhibitor simpatic (beta-blocant, metildopa, clonidină, prazosin sau rezerpină).
Treapta III	Se adaugă vasodilatator (hidralazină sau prazosin).
Treapta IV	Se adaugă un inhibitor simpatic puternic : guanetidină, betamidină.

Aceasta a constituit punctul de plecare al unui număr mare de studii privind îndeosebi alegerea drogului în prima treaptă, ce va fi

Scanned with OKEN Scanner

folosit multă vreme ca monoterapie. Deşi calităţile ideale ale unui astfel de drog (să reducă TA la toţi pacienţii, să nu aibă efecte secundare, să fie activ *per os*, să aibă durată de acţiune cel puţin 24 de ore, să nu producă hipotensiune ortostatică sau scăderea DC, să nu aibă efecte secundare simptomatice, să nu dezvolte toleranţă, să nu inducă retenţie de sodiu şi să nu interacţioneze negativ cu alte droguri) sînt imposibil de întrunit (Doyle), totuşi, unele dintre medicamentele cunoscute par să corespundă acestui deziderat dacă indicaţia este corectă.

Laragh (53) propune ca, anterior începerii tratamentului HTA, indiferent de etiologia ei, să se determine profilul renină-sodiu. Acesta, odată cunoscut, orientează spre cinci tipuri majore de tratament (21) :

1. Diuretice
2. Beta-blocante
3. Inhibitori ai enzimei de conversie
4. Alfa-ablocante
5. Blocanţi de calciu

Diureticele, alfa-blocantele şi blocanţii de calciu sînt eficiente îndeosebi în formele hiporeninemice, deoarece, în absenţa reninei, predomină ca mecanisme patogenice : excesul de sodiu sau volum, hiperactivitatea adrenergică şi activitatea crescută a canalelor de calciu. Beta-blocantele şi inhibitorii enzimei de conversie sînt mai active în HTA hiperreninemică. Celelalte categorii de antihipertensive : vasodilatatoarele de tipul hidralazinei, drogurile cu mecanism central acţionează independent de *status*-ul reninemic ; posibil ca aceasta să ţină de funcţia baroreceptorilor.

Tarazi (26) consideră că şi *status*-ul cardiac al hipertensivului poate influenţa alegerea drogului, deoarece factorii cardiaci (*status*-ul coronarian şi rezerva vasculară coronariană, mărimea şi reversibilitatea hipertrofiei miocardice, prezervarea suportului cardioadrenergic sau decompensarea cardiacă) pot interfera cu tratamentul antihipertensiv privind răspunsul lor optim. Se impune atenţie la beta-blocante şi verapamil, care au efect inotrop negativ, precum şi la drogurile depletizante de catecolamine (rezerpină, guanetidină), care pot decompensa un bolnav cardiopat.

Pentru tratamentul HTA uşoare sau moderate cu IR (45) drogul folosit trebuie să îndeplinească următoarele criterii : să nu reducă RVP fără să crească DC, să fie activ indiferent de mărimea FG, să nu aibă efect pe metabolismul lipidic deoarece IR favorizează accelerarea aterosclerozei. Prazosinul pare să îndeplinească aceste condiţii şi nu tiazidicele, care reduc FG şi dau tulburări metabolice ; captoprilul nu este nici el recomandat, putînd produce proteinurie pînă la sindrom nefrotic.

Astfel, luînd în considerare toate aceste criterii, diureticul, care părea să fie pînă acum alegerea cea mai logică, este mult mai puţin folosit ca monoterapie (Kaplan) din cauza efectelor sale secundare, îndeosebi metabolice. Rămîne însă tratamentul de ales la cei cu hipervolemie şi/sau cu exces de Na.

Alternativele terapeutice cele mai folosite ale diureticului în prima etapă sînt :

a) Beta-blocantele, propuse de Laragh la pacienții tineri, cu sindrom hiperkinetic și HTA hiperreninemică conform studiilor efectuate („VA Study" și „Göteborg Trial"). Beta-blocantele controlează HTA ușoară în 50—52% din cazuri ;

b) Prazosinul pare alternativa cea mai promițătoare, deoarece nu are efecte vasculare reflexe, nu modifică metabolismul lipidic, nu produce hipokaliemie, hiperglicemie sau hiperuricemie și nu modifică funcția renală. Este mai activ în HTA hiporeninemică. Hipotensiunea posturală inițială poate fi evitată prin administrarea primei doze seara la culcare.

Dacă există contraindicații pentru unul din aceste trei droguri (prazosin, beta-blocant, diuretic) sau ele sînt ineficace, atunci se pot folosi, în ordine, pentru prima treaptă de tratament :

a) enalaprilul, care are efecte secundare mult mai reduse decît captoprilul (cele hematologice și renale sînt extrem de rare) și este activ în administrare unică ;

b) blocanții de calciu, dar numai în HTA blîndă ; au dezavantajul administrării în prize repetate ;

c) labetalolul, dar scăderea TA poate să fie mai severă ;

d) clonidina sub forma preparatului transdermic, dar are riscul fenomenului de *rebound*.

Pentru treapta a II-a de tratament, se preferă, ca adjuvant, la diuretic un inhibitor adrenergic și nu un vasodilatator. Beta-blocantele sînt cele mai eficace, dacă se respectă indicațiile și contraindicațiile lor : în caz de bronhospasm, se va folosi un beta-blocant cu acțiune simpatomimetică intrinsecă (oxprenol sau pindolol) ; dacă efectul sedativ este puternic, se preferă un beta-blocant care nu trece bariera hematoencefalică (nadolol, atenolol) ; în boala cronică hepatică sînt de ales nadololul sau atenololul ; în IRC se folosesc beta-blocantele cu metabolizare hepatică (propranolol, timolol, oxprenol) deși este mai bine să fie evitate în această situație clinică. În ordine, pentru treapta a II-a se mai poate alege : prazosinul, clonidina, metildopa, guanfacina, labetalolul, inhibitori ai enzimei de conversie, blocanți de calciu. Înainte de a se trece la următoarea treaptă terapeutică, trebuie atinse dozele optime pe care se poate conta și numai după aceea se poate declara ineficace combinația aleasă.

Dacă HTA nu răspunde la asocierea stabilită în treapta a II-a se adaugă vasodilatator (treapta a III-a de tratament). Se preferă hidralazina și prazosinul (112), minoxidilul fiind rezervat formelor de HTA rezistente la tratamentul convențional. Blocanții de calciu și inhibitorii enzimei de conversie nu sînt la fel de eficace ca în primele două etape terapeutice.

Pentru treapta a IV-a se poate alege guanetidina, betanina sau minoxidilul (dacă se renunță la hidralazină).

Modificări semnificative în tratamentul în trepte al hipertensiunii arteriale, apărute în ultimii ani, s-au semnalat, îndeosebi în ceea ce privește treapta I de tratament. În lumina acestor date, se recomandă următoarele etape terapeutice :

Scanned with OKEN Scanner

Treapta I	Prazosin sau beta-blocant sau diuretic sau enalapril sau blocant de calciu sau, mai rar, labetalol.
Treapa II	Se adaugă inhibitor adrenergic sau inhibitor al enzimei de conversie sau blocanți de Ca.
Treapta III	Se adaugă vasodilatator (hidralazină sau prazosin).
Treapta IV	Se adaugă guanetidină, betanidină sau minoxidil.

Gross (36) consideră că cercetările următorilor ani vor duce la obținerea de droguri antihipertensive mai eficace, care să se poată adapta unor situații speciale fără să mai fie necesare combinații de 3 sau 4 medicamente, ci de maximum două. Astfel, s-ar simplifica terapia antihipertensivă, care se întinde pe perioade atît de lungi, îmbunătățindu-se, totodată, complianța pacienților la programele terapeutice propuse.

Bibliografie

1. ABE K., SATO M., IMAI Y., SATO K. — *Kid. Int.*, 1981, *19*, 869—880.
2. AMES R. — *J. of Amer. College of Cardiol.*, Abstracts, 1984, 615.
3. AMES R. — *Amer. J. of Cardiol.*, 1983, *53*, 4, 632—639.
4. BIANCHI G. — Renal function in essential hypertension, în : „Hypertension" Genest J., Kuchel O., Hamet P., Cantin M. (sub red.), Mc Grow-Hill Book Company, New York, 1983.
5. BIRKENHÄGER W. — *Hypert.*, 1983, *102*, 5, 5.
6. BLAIR M. L. — *Am. J-Physiol.*, 1981, *240*, E 682—E 688.
7. BLOOMFIELD S., LUCAS C., POLAND M. — *Amer. J. Med.*, 1983, oct. 17, 81—86.
8. BRAUNWALD E. — *New Engl. J. Med.*, 1982, *307*, 26, 1 618—1 627.
9. BROWN J. J., LEVER A. F., ROBERTSON J., BERETTA-PICCOLI C., DAVIES D. L., SEMPLE P. F. — Blood pressure and sodium : a personal view, în : *ibid.* 4.
10. BRUNNER H. R., WAEBER B., BIOLLOZ J. — The use of the angiotensin converting enzyme inhibitor, Capoten, in the treatment of cardiovascular diseases, Symp. Moscova, noiembrie, 1983.
11. BÜHLER F. R., ERNEP MULLER F. B., BLOCK L. H. — *Inter. Symp.*, 1983, 116.
12. CANESSA M., ANDRAGNA N. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, *302*, 772—777
13. COLLUCCI W. — *Amer. J. Cardiol.*, 1983, *51*, 4, 639—644.
14. CORDESE A., BULL H. — The interaction of enalopril acid with angiotensin converting enzyme, în : „Hypertension and the angiotensin system", A. Doyle, A. Beard (sub red.), Raven Press, New York, 1983.
15. COTTIER P. — *Inter. Symp.*, 1983, 4—29.
16. CUTLER R. — *Amer. J. Cardiol.*, 1983, *51*, 4, 628—632.
17. DAVIDMAN M., OPSAHL J. — *Med. Clin. North. Amer.*, 1984, *62*, 2, 301—320.
18. DAVIDOV M., MOIR D., POLAND M. — *Amer. J. Med.*, 1983, oct. 17, 47—53.
19. DEVYNCK M. A., MEYER P. — *Hypert.*, 1981, 3, 397 403.
20. DOYLE A. — Personal views on hypertension, în : *ibid.* 4.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte actuale în aritmii

C. CARP

Progresele realizate în electrofiziologie și studiile recente privind mecanismele, diagnosticul și tratamentul aritmiilor sînt remarcabile și o scurtă sinteză nu poate să reliefeze decît o parte din ele, în legătură mai directă cu practica medicală.

Structura anatomică a sistemului de conducere a fost mai bine precizată începînd cu nodul sinusal, la care s-au descris celulele nodale, celulele de tranziție (T) și celulele musculare atriale ; căile de conducere internodale și interatriale, formațiuni care, afectate, pot genera blocuri sau fenomene de reintrare a impulsurilor, au fost mai exact stabilite ; aria joncțională are o structură mai clar definită astăzi, fiind formată din celule de tranziție (AN), celule ale zonei de mijloc (N) și celule ale zonei inferioare (NH).

Se încearcă o identificare morfologică, ce ar corespunde celor două căi AV, una cu conducere lentă și perioadă refractară scurtă și alta cu conducere rapidă și perioadă refractară prelungită (Wu ; Moe).

Un progres în cunoașterea mecanismelor aritmiilor a avut loc prin definirea la nivelul membranei celulelor cardiace a canalelor de Na, Ca și K, inegal distribuite. Astfel, la celulele atriale, celulele Purkinje și celulele ventriculare domină canalele de Na, care determină un răspuns rapid și conducere rapidă a impulsului, în timp ce celulele nodului sinusal și ale nodului AV au canale de Ca cu răspuns lent la stimul și conducere lentă.

Celulele cu canale de Ca au proprietatea electrofiziologică de automatism. Este de notat faptul că, în condiții de ischemie, celulele Purkinje se modifică luînd un comportament de tip Ca, realizînd diferențe de răspuns și conducere, cu apariția unor fenomene de reintrare ce stau la baza multor aritmii ventriculare.

Mecanismele aritmiilor

Aritmiile au la om, la bază, mecanisme deosebit de complexe, care sînt numai parțial cunoscute. Cercetările experimentale și observațiile clinice permit în prezent o clasificare, utilă practicii, în patru categorii (Gallagher).

A. Tulburări în formarea impulsului (automatism).

Scanned with OKEN Scanner

B. Tulburări în conducerea impulsului.
C. Tulburări asociate în formarea și conducerea impulsului.
D. Tulburări de repolarizare.

A. *Tulburări în formarea impulsului*

Formarea, inițierea impulsului sau stimulului, depinde de valorile următorilor parametri electrofiziologici celulari : potențialul diastolic maxim, valoarea pragului de declanșare și gradul sau panta depolarizării diastolice.

Aritmii prin creșterea automatismului normal

Creșterea pantei de depolarizare diastolică spontană la celulele specializate, cu automatism propriu, duce la creșterea acestuia și la apariția de aritmii cu frecvență rapidă, avînd ca punct de plecare nodul sinusal, atriile, nodul AV distal, fasciculul His, ramurile și fibrele Purkinje.

Creșterea automatismului normal poate avea loc la cele două tipuri de celule :

— Automatism crescut la celulele cu răspuns lent de tip calcic, cu potențial diastolic sub 60 mV, situate la nodul sinusal, nodul AV inferior și fibre în valva mitrală. Catecolaminele și creșterea activității simpatice vor crește automatismul, în timp ce vagul și acetilcolina îl vor scădea ;

— Automatism crescut la celulele cu răspuns rapid, care au un potențial diastolic peste 60 mV, prin modificarea permeabilității membranei celulare la K.

Creșterea K extracelular scade automatismul și scăderea K extracelular, crește automatismul. Celulele Purkinje pot avea un automatism crescut.

Dispunem de cîteva criterii, care ne permit a admite mecanismul de automatism la baza tahicardiei supraventriculare (Gallagher) :

a) Morfologia diferită a undelor *P*.

b) Debutul prin extrasistolă fără întîrziere în conducerea AV.

c) Lungimea ciclului tahicardiei nu este în funcție de conducerea în nodul AV.

d) Accelerarea ritmului după stimularea prin depășire *(overdrive)* sau stimulare atrială prematură.

e) Stimuli atriali prematuri permit reluarea tahicardiei cu o mică întrerupere.

f) Tahicardia nu e inițială sau terminată prin stimulare programată.

Tulburări de ritm prin automatism anormal

Celulele specializate cu răspuns lent și celulele comune atriale și ventriculare, în special în condiții de depolarizare parțială, pot realiza aritmii în mod spontan prin depolarizare diastolică spontană repetitivă, prin activitate oscilatorie (prepotențiale) și prin depolarizare lentă și gradată în fibre anormale.

Scanned with OKEN Scanner

Aritmii prin ritm susținut declanșat („triggered").

Activitatea de automatism prin acest mecanism nu este autogenerată, ci este generată de impulsuri sau potențiale cu joasă amplitudine de postpotențiale oscilatorii, de depolarizări sub formă de extrasistole sau stimulări artificiale programate.

Depolarizările celulare se produc mai timpuriu sau mai tardiv. Dacă acestea ating pragul de descărcare, apare depolarizarea sistolică cu potențialul de acțiune urmat de contracția mecanică.

Caracteristicile ritmului susținut declanșat *(triggered)* sînt :

a) Inițiere și terminare prin stimulare.

b) Creștere gradată a ritmului, fenomen de încălzire.

c) Apare mai ușor la un ritm de bază rapid.

d) Stimularea prin depășire *(overdrive)* îl accelerează.

e) Există o relație între lungimea ciclului de bază și răspunsurile declanșate *(triggered)*.

Se notează că verapamilul are o acțiune de oprire a aritmiilor prin acest mecanism.

Numeroase aspecte ale aritmiilor prin tulburări de automatism sînt neclare. Se acceptă următoarele tipuri de aritmii, ce apar prin tulburări de automatism : ritmurile scăpate mai active, atriale, joncționale și ventriculare, unele tahicardii atriale, mai ales cele produse de digitală și ritmurile accelerate joncționale și ventriculare.

B. *Aritmii prin tulburări în conducerea impulsului*

Amintim că viteza impulsului la nivelul cordului depinde de următorii factori : a) amplitudinea și gradul creșterii potențialului de acțiune ; b) valoarea potențialului de prag (de descărcare) ; c) rezistența internă și externă a membranei.

Tulburările în conducerea impulsului se manifestă în variate grade : conducere ce scade gradat, întîrziere, bloc parțial sau total și bloc unidirecțional.

Mecanismele tulburărilor de ritm prin modificarea conducerii impulsului sînt : reintrarea, reflectarea și conducerea ascunsă. Dintre acestea, *reintrarea* este mecanismul cel mai frecvent și are la bază o reîntoarcere a impulsului, unică sau susținută, datorită întîrzierii, blocului unidirecțional, fibrelor cu conducere lentă (Ca^{++}), fibrelor cu conducere rapidă (Na^{+}) schimbate sau unor căi divergente la nivel joncțional (alfa, beta).

Sînt numeroase exemple de aritmii prin reintrare : *flutter*-ul atrial (Lewis), fibrilația atrială (Moe), tahicardia atrială cu reintrare în nodul sinusal (Allessie) intraatrial, în nodul AV (Bigger), în WPW, tahicardia ventriculară prin reintrare, *flutter*-ul și fibrilația ventriculare.

Reflectarea este fenomenul în care impulsul ce merge pe o cale se reîntoarce pe același drum, reexcitînd segmentul proximal, inițial. Apar astfel extrasistole cuplate sau tahicardii susținute.

Scanned with OKEN Scanner

Conducerea ce scade progresiv are loc atunci cînd potențialul de acțiune scade gradat și nu mai este capabil de a stimula în continuare celulele miocardice.

Se consideră că perioadele Wenckebach ar avea la bază acest mecanism:

C. *Tulburări asociate în formarea și conducerea impulsului*

Clasic, parasistolia a fost cel mai tipic exemplu de asociere a unui focar cu automatism crescut (atrial, joncțional, ventricular) ce are în jur o zonă cu proprietăți de bloc de intrare completă și un bloc de ieșire intermitent. Această asociere explică și caracteristicile electrocardiografice ale parasistoliei, cuplajul variabil, intervalele lungi, multipli ai intervalelor scurte și complexele de fusiune. Mai recent, se consideră că ritmul dominant poate influența un centru de automatism prin interacțiuni electrotonice, generînd descărcări ale focarului sub formă de bigeminism sau tahicardie. Ar fi un fenomen de antrenare *(entraining effect)* a centrului ectopic de către centrul dominant.

S-au descris și alte forme de tulburări în formarea impulsului și a conducerii ; *activitate de pace-maker* crescută, cu depolarizare diastolică parțială și conducere lentă ; creșterea depolarizării diastolice, cu blocarea fazei 4.

D. *Aritmii prin tulburări ale fazei de repolarizare*

În condiții experimentale și clinice, avem exemple de aritmii generate prin modificări ale fazei de repolarizare.

Aberația ce apare deseori pe ramura dreaptă la tahicardii supraventriculare, *flutter* atrial, extrasistole și fibrilație atrială. Aberația ce apare la extrasistole și fibrilație atrială se explică prin relația dintre pericada refractară efectivă și lungimea ciclului precedent (Ashman).

Apariția de inegalități în perioadele refractare în variate zone și în special în rețeaua Purkinje creează condiții de microreintrarea impulsurilor și producerea de aritmii ventriculare.

În cadrul sindromului cu interval *QT* prelungit, există, de asemenea, o repolarizare asincronică la nivelul ventriculilor, probabil printr-o inervare simpatică inegală a celor doi ventriculi.

Cuncașterea mecanismelor aritmiilor are importanță, în special pentru terapia preventivă și curativă a acestora.

Mecanismele aritmiilor atriale. Tahicardia sinusală este produsă în mod obișnuit prin creșterea depolarizării diastolice, deseori prin creșterea activității simpatice. Mai rar poate fi produsă prin reintrare în nodul sinusal. Sindromul nodului sinusal leneș este generat printr-o insuficiență a automatismului normal.

Flutter-ul atrial este produs, de obicei, prin reintrare condiționată de un bloc unidirecțional sau o reintrare susținută (Allessie), dar poate fi indus și prin stimuli prematuri și oprit prin stimularea prin depășire.

Fibrilația atrială este deseori inițiată de o descărcare de automatism anormal, continuat prin reintrare cu variație în repolarizare de unde de reintrare multiple sau de activitate de *pace-maker* multifocală.

Scanned with OKEN Scanner

Tahicardia paroxistică supraventriculară este produsă frecvent prin mecanism de reintrare, circuitul impulsului avînd loc în nodul AV, ramuri, miocard ventricular, căi accesorii, miocardul atrial sau nodul sinusal.

Tahicardia atrială sau nodală nepadoxistică este generată prin tulburare de automatism normal sau anormal, iar cea multifocală probabil prin automatism anormal sau activitate declanşată *(triggered)*.

Mecanismele aritmiilor ventriculare. Mecanismele aritmiilor ventriculare sînt mai puţin clare, deşi s-au făcut evidente progrese în această direcţie.

Extrasistolele ventriculare cu cuplaj fix sînt produse în mod obişnuit prin reintrare, dar există extrasistole generate prin modificarea automatismului normal sau prin automatism anormal. Tahicardiile ventriculare recurente sau susţinute sînt, adesea, prin mecanism de reintrare.

Tahicardiile ventriculare neparoxistice sau de tip parasistolic sînt produse prin mecanism de automatism. Tipul de tahicardie torsada vîrfurilor ar fi generat de o reintrare, cu schimbarea secvenţei depolarizării ventriculilor.

Aspecte actuale privind agenţii antiaritmici

Se apreciază că o treime din decesele de cauză cardiovasculară sînt sub forma morţii subite, aceasta fiind, în general, consecinţa aritmiilor ventriculare. Semnificaţia acestor aritmii fatale şi a celor ce ameninţă viaţa a crescut prin diagnosticul mai exact, utilizîndu-se noi tehnici, dar şi prin creşterea incidenţei globale, deoarece sînt mai mulţi supravieţuitori la bolnavii cu infarct miocardic şi la cei cu moarte subită reanimaţi cu succes.

Această situaţie a dus nu numai la creşterea numărului bolnavilor ce primesc medicaţia antiaritmică, dar şi la o creştere a indicaţiilor, în special cu scop preventiv.

Clasificarea cea mai utilizată a agenţilor antiaritmici este aceea a lui Vaughan Williams, în 4 clase, pe baza principalelor acţiuni electrofiziologice (tabelul 3).

TABELUL 3

Clasificarea agenţilor antiaritmici

Clasa	*Acţiunea principală*	*Medicamentul reprezentativ*
I.	Acţiune anestezică locală Acţiune la canalele rapide de sodiu	Chinidina
II.	Blocare beta-adrenergică	Propranololul
III.	Prelungirea potenţialului de acţiunea	Amiodarona
IV.	Blocarea canalelor de calciu lente	Verapamilul

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia de noi agenţi antiaritmici, ce se încadrează în clasa I prin acţiunea comună asupra membranei, dar care prin alte acţiuni se diferenţiază, a dus la o subclasificare a acestei clase. O redăm pe cea mai recentă (Harrison) (tabelul 4).

TABELUL 4

Clasa I. Modificată pe baza profilelor electrofiziologice şi chimice (Harrison)

Clasa	*Acţiune*	*Medicamente prototip*
1.a.	Depresia fazei O a potenţialului de acţiune Prelungirea repolarizării Conducere lentă, moderat	Chinidină Procainamidă Disopiramidă
1.b.	Efect mic pe faza O a potenţialului de acţiune Scurtarea repolarizării Creşterea pragului pentru fibrilaţie	Lidocaină Mexiletin Tocainidă
1.c.	Depresia marcată a fazei O a potenţialului de acţiune Efect uşor asupra repolaritării Încetinire marcată a conducerii	Endocainidă Flecainidă Lorcainidă

În ultimii ani, s-a precizat mai bine că agenţii antiaritmici acţionează în mod selectiv prin blocarea canalelor de sodiu (chinidina, procainamida), blocarea canalelor de calciu (verapamil, diltiazem) şi creşterea conductivităţii canalelor de potasiu (lidocaina). Unele substanţe antiaritmice au acţiuni pe mai multe tipuri de canale şi la alte structuri. Astfel, difenilhidantoina, lidocaina, propranololul şi mexiletinul acţionează atît pe canalele de sodiu, cît şi pe cele de potasiu.

Propranololul şi alte beta-blocante acţionează atît pe canalele de sodiu şi potasiu, dar şi la nivelul proteinelor din membrana celulară, prevenind activarea de AMP ciclic de către catecolamine.

Amiodarona are acţiuni mai complexe şi între acestea este inclus şi efectul de inactivare asupra canalelor de sodiu în timpul fazei a II-a a potenţialului de acţiune.

TABELUL 5

Ghid de nivel plasmatic al agenţilor antiaritmici (modificat după Kates)

Medicament	*Nivele plasmatice, limite µg/ml*
Chinidină	2 — 5
Procainamidă	4 — 8
Fenitoin	10 —18
Mexiletin	0,75 — 2
Lidocaină	1,4 — 6
Disopiramidă	3 — 6
Aprindină	1 — 2
Tocainidă	6 —15
Lorcainidă	0,04 — 0,2
Bretilium	0,8 — 2,4
Amiodaronă	0,5 — 2

Scanned with OKEN Scanner

Aprecierea eficacității agenților antiaritmici se realizează la persoanele cu aritmii prin oprirea sau prevenirea acestora prin determinarea nivelului plasmatic eficient antiaritmic (tabelul 5) și controlul acțiunii antiaritmice pe grupe de bolnavi, medicament — placebo.

Este important să precizăm că o parte dintre substanțele antiaritmice, generează în organism metaboliți cu acțiune antiaritmică, ce se adaugă la aceea a preparatului inițial.

Dăm cîteva exemple : chinidina — 3 hidroxichinidina ; procainamida-N.acetilprocainamida ; lidocaina — monoetilglicine xilide ; disopiramida-N.desisopropil. disopiramidă ; amiodarona-N.desetilamiodarone; verapamil-norverapamil.

Acești metaboliți antiaritmici au o semnificație mai ales în tratamentul preventiv cronic al aritmiilor.

De o mare importanță practică este felul în care se asociază agenții antiaritmici, în scopul obținerii unor efecte, mai puternice. Au devenit cunoscute asocierile de digitală cu propranolol și digitală cu verapamil în fibrilația atrială pentru rărirea ritmului ventricular, procainamidă cu fenitoin, chinidină cu propranolol, mexiletin cu propranolol și mexiletin cu chinidină, pentru prevenirea aritmiilor vetriculare, precum și digitală cu chinidină în prevenirea fibrilației atriale.

Este de reținut apariția unor efecte adverse prin interacțiunea unor agenți antiaritmici ; cele mai cunoscute sînt notate în tabelul 6 (Bigger).

TABELUL 6

Interacțiuni adverse la agenții antiaritmici

Chinidină	Fenitoin
Chinidină	Digoxin
Verapamil	,,
Amiodaronă	,,
Chinidină	Nitrați
Imipramină	,,
Imipramină	Guanetidină
Nortriptilină	Dibrisoquin
Nortriptilină	Bethanidine
Lidocaină	Medicamente beta-blocante
Medicamente beta-blocante	Cimetidină
Lidocaină	Cimetidină

Avem în prezent o bună experiență cu agenții antiaritmici clasici : chinidina, disopiramida, beta-blocantele, verapamilul, ajmalina și procainamida, dar mai limitată cu noii agenți : amiodarona, mexiletin, aprindină, encainida, tocainida, ethmosină, flecainida, bepridil, bethanida, lorcainida, pirmenol, propafenonă etc. Notăm în continuare cîteva caracteristici ale acestor agenți antiaritmici (Pottage).

Chinidina continuă să fie unul din cei mai eficienți agenți antiaritmici în aritmiile atriale și ventriculare (Iliescu). Efectele adverse

Scanned with OKEN Scanner

sînt mai bine cunoscute și mai reduse la asocieri, cînd dozele sînt mai mici.

Procainamida este utilizată adesea în prevenirea aritmiilor atriale și ventriculare. Sînt relativ frecvente efectele adverse la terapia cronică.

Disopiramida are acțiuni asemănătoare cu chinidina. Este utilizată în scop preventiv cu rezultate favorabile în aritmiile ventriculare și fibrilația atrială. Efectele adverse sînt în special de tip anticolinergic (tulburări de vedere, constipație, retenție de urină). Efectul inotrop negativ îi limitează utilizarea și contraindică asocierea cu beta-blocante și verapamil.

Beta-blocantele continuă a fi utilizate în prevenirea aritmiilor în sindromul WPW, hipertiroidism, feocromocitom, anestezice și la efort sau emoții.

Propranololul s-a dovedit util în aritmiile ventriculare din sindromul cu *QT* prelungit din cardiopatia ischemică și în aritmiile din prolapsul de valvă mitrală. Este necesar a cunoaște contraindicațiile la această terapie, în particular bolile obstructive pulmonare, insuficiența cardiacă, boala nodului sinusal, blocurile AV, diabetul zaharat și afecțiunile arteriale periferice.

Verapamilul a devenit agentul cel mai utilizat în tratamentul tahicardiilor paroxistice supraventriculare, în rărirea frecvenței ventriculare, la fibrilația atrială sau *flutter*-ul atrial. Poate fi util și în prevenirea aritmiilor ventriculare, în special la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

Se administrează parenteral i.v. 5 mg cu repetare la 10 minute, pînă la 15—20 mg. Oral, se utilizează în doze zilnice de 80—160 mg.

Ajmalina, derivat alcaloid din *Rauwolfia serpentina*, este folosită la pacienți cu frecvente extrasistole ventriculare și sindrom WPW, cu aritmii care nu au răspuns la alți agenți antiaritmici; atenție la posibilitatea apariției de blocuri AV, și a unor efecte secundare: tremurături, convulsii, tulburări respiratorii, colestază hepatică și agranulocitoză.

Agenți antiaritmici introduși mai recent în terapeutică

Amiodarona este un derivat de benzofuran, utilizat inițial ca vasodilatator coronarian și ulterior ca agent antiaritmic. Este utilă în profilaxia aritmiilor supraventriculare și în special la sindromul WPW.

Mai recent, s-a administrat la pacienții cu aritmii ventriculare refractare, cu scop curativ și preventiv la bolnavii cu infarct miocardic și cardiopatii. Amiodarona are o perioadă de înjumătățire de 30—55 zile, deci se acumulează și se elimină lent. Dozele orale sînt între 600—1 200 mg/zi, 10—14 zile, apoi 200—600 mg/zi. Efectele secundare constau în depozite corneene, raș, decolorarea pielii, disfuncție tiroidiană, constipație și fibroză pulmonară.

Mexiletina este un anestezic local cu acțiuni apropiate de acelea ale lidocainei. În prezent, este larg utilizată în tratamentul curativ și preventiv al aritmiilor ventriculare la bolnavii cu infarct miocardic. Se administrează i.v. 150—250 mg și oral 200 mg la 8 ore interval. Obișnuit, nu produce blocuri AV și, spre deosebire de lidocaină, poate

Scanned with OKEN Scanner

sînt mai bine cunoscute și mai reduse la asocieri, cînd dozele sînt mai mici.

Procainamida este utilizată adesea în prevenirea aritmiilor atriale și ventriculare. Sînt relativ frecvente efectele adverse la terapia cronică.

Disopiramida are acțiuni asemănătoare cu chinidina. Este utilizată în scop preventiv cu rezultate favorabile în aritmiile ventriculare și fibrilația atrială. Efectele adverse sînt în special de tip anticolinergic (tulburări de vedere, constipație, retenție de urină). Efectul inotrop negativ îi limitează utilizarea și contraindică asocierea cu beta-blocante și verapamil.

Beta-blocantele continuă a fi utilizate în prevenirea aritmiilor în sindromul WPW, hipertiroidism, feocromocitom, anestezice și la efort sau emoții.

Propranololul s-a dovedit util în aritmiile ventriculare din sindromul cu QT prelungit din cardiopatia ischemică și în aritmiile din prolapsul de valvă mitrală. Este necesar a cunoaște contraindicațiile la această terapie, în particular bolile obstructive pulmonare, insuficiența cardiacă, boala nodului sinusal, blocurile AV, diabetul zaharat și afecțiunile arteriale periferice.

Verapamilul a devenit agentul cel mai utilizat în tratamentul tahicardiilor paroxistice supraventriculare, în rărirea frecvenței ventriculare, la fibrilația atrială sau *flutter*-ul atrial. Poate fi util și în prevenirea aritmiilor ventriculare, în special la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

Se administrează parenteral i.v. 5 mg cu repetare la 10 minute, pînă la 15—20 mg. Oral, se utilizează în doze zilnice de 80—160 mg.

Ajmalina, derivat alcaloid din *Rauwolfia serpentina*, este folosită la pacienți cu frecvente extrasistole ventriculare și sindrom WPW, cu aritmii care nu au răspuns la alți agenți antiaritmici; atenție la posibilitatea apariției de blocuri AV, și a unor efecte secundare, tremurături, convulsii, tulburări respiratorii, colestază hepatică și agranulocitoză.

Agenți antiaritmici introduși mai recent în terapeutică

Amiodarona este un derivat de benzofuran, utilizat inițial ca vasodilatator coronarian și ulterior ca agent antiaritmic. Este utilă în profilaxia aritmiilor supraventriculare și în special la sindromul WPW.

Mai recent, s-a administrat la pacienții cu aritmii ventriculare refractare, cu scop curativ și preventiv la bolnavii cu infarct miocardic și cardiopatii. Amiodarona are o perioadă de înjumătățire de 30—55 zile, deci se acumulează și se elimină lent. Dozele orale sînt între 600—1 200 mg/zi, 10—14 zile, apoi 200—600 mg/zi. Efectele secundare constau în depozite corneene, raș, decolorarea pielii, disfuncție tiroidiană, constipație și fibroză pulmonară.

Mexiletina este un anestezic local cu acțiuni apropiate de acelea ale lidocainei. În prezent, este larg utilizată în tratamentul curativ și preventiv al aritmiilor ventriculare la bolnavii cu infarct miocardic. Se administrează i.v. 150—250 mg și oral 200 mg la 8 ore interval. Obișnuit, nu produce blocuri AV și, spre deosebire de lidocaină, poate

Scanned with OKEN Scanner

fi administrată și oral. Efectele secundare apar la doze mai mari, sub formă de tremurături, nistagmus, ameţeli, confuzie, dizartrie și convulsii.

Aprindina are o structură similară cu procainamida. Este eficientă în EV și în tahicardiile ventriculare (TV) recurente. S-au notat ca efecte secundare fenomene nervoase și digestive. Utilizarea acestui agent este încă limitată.

Tocainida este asemănătoare lidocainei, cu o perioadă de înjumătățire de 11 ore, nivel plasmatic terapeutic de 3—7 μg/ml și un efect advers redus asupra contractilităţii inimii. Este utiltizată în EV și TPV în doze de 400—600 mg la 12 ore, în special la bolnavii cu infarct miocardic. Relativ rar s-au notat fenomene neurologice (10%), la doze mai crescute.

Encainida este un agest eficient în aritmiile supraventriculare și ventriculare. Administrarea se face i.v. și oral. Parenteral, se folosesc doze de 1 mg/kilocorp în 10—20 minute, iar oral 25—75 mg la 8 ore ; atenţie la bolnavii cu blocuri AV, insuficienţă ventriculară stîngă ; s-au semnalat și efecte secundare neurologice.

Flecainida este un antiaritmic de membrană din clasele I și a III-a, derivat al procainamidei. Este activ în controlul extrasistolelor atriale și ventriculare, al tahicardiilor ventriculare recurente. Se administrează oral 100 mg de două ori pe zi, pînă la 400 mg/zi, în doze la 12 ore. Efectele secundare pot apărea sub formă de ameţeli, tulburări de vedere și parestezii.

Bepridilul este un agent antianginos și antiaritmic din clasa I. Este eficace în EV și tahicardii ventriculare, în special la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

Bethainida are acţiune hipotensivă și antiaritmică. Dozele orale sînt de 200 mg, de 2—3 ori pe zi. Atenţie la fenomenele de hipotensiune. Este eficace în aritmii ventriculare.

Bretilium tosylat, deși cunoscut de mulţi ani și eficient, este utilizat în insuficientă măsură. Este indicat ca defibrilator chimic în aritmiile ventriculare ce ameninţă viaţa, în special la bolnavii cu infarct miocardic, sub formă parenterală (i.v.) 5 mg/kilocorp în 5 minute, doză ce se repetă la nevoie. Se poate administra și în perfuzie 1—2 mg/min.

Ethmosina este un derivat de fenotiazină, cu acţiune asemănătoare lidocainei. Administrată oral, 200 mg de 3 ori pe zi, este eficientă în EV și, posibil, în TV.

Lorcainida este un derivat de acetanilidă, eficient în ET și TV recurente, administrat oral 100—200 mg, de două ori pe zi. Poate da insomnii și depresie a contractilităţii ventriculului.

Propafenona face parte din clasa I, dar este și un ușor blocant de calciu. Este bine tolerată și eficientă în aritmiile supraventriculare și ventriculare recurente. Are efecte depresive asupra contractilităţii. Experienţa cu acest antiaritmic este limitată. Dozele orale sînt de 300—600 mg/zi.

Utilizarea acestor noi antiaritmice necesită o bună cunoaștere a indicaţiilor, dozele, căile de administrare, stării funcţiei cardiace și efectelor secundare posibile. Pe de altă parte, trebuie apreciată și severitatea aritmiei, precum și necesitatea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu agenți antiaritmici trebuie corelat și cu celelalte medicamente administrate bolnavului.

Combaterea aritmiilor nu se limtiează numai la terapia cu agenți antiaritmici. Sînt și alte metode de mare utilitate, cardioversia electrică, *pace-makerii* programați și intervențiile chirurgicale.

Cardioversia electrică constituie o metodă curentă de oprire a fibrilației atriale, a *flutter*-ului atrial, tahicardiilor supraventriculare și ventriculare persistente, fie ca primă metodă sau după o terapie cu agenți antiaritmici fără succes (Iliescu).

Conversia cu șocuri electrice constituie metoda de urgență și electivă în *flutter*-ul și fibrilația ventriculară.

Pace-makerii programați sînt utili în oprirea tahicardiilor supraventriculare și ventriculare prin mecanism de reintrare, care nu răspund la terapia preventivă cu agenți antiaritmici.

Intervențiile chirurgicale, crioablația și, recent, utilizarea fasciculelor laser sînt folosite în oprirea unor aritmii rebele prin distrugerea focarului aritmogen, secționarea fasciculelor accesorii, secționarea fasciculului His și incizii miocardice de întrerupere a căilor de reintrare.

Recent, s-au introdus defibrilatoare implantate, permanente, cu acțiune automată, la persoane la care fibrilația ventriculară este recurentă.

Diagnosticul aritmiilor cardiace

Medicul identifică aritmia clinic și ajutat de examenul electrocardiografic, care stabilește tipul aritmiei și, într-un grad mai limitat, mecanismul. În cazul aritmiilor supraventriculare, mecanismul se precizează mai ușor în comparație cu cele ventriculare.

Cunoașterea factorilor etiologici este, uneori, esențială, deoarece îndepărtarea sau controlul acestora poate duce la oprirea aritmiei sau prevenirea acesteia, fără a mai fi nevoie de medicamente antiaritmice.

Un istoric atent la fiecare bolnav cu aritmie va permite evaluarea fenomenelor clinice, severitatea și condițiile de apariție a aritmiilor. Sînt condiții care, în mod necesar trebuie înlăturate pentru a obține controlul aritmiei în aritmiile consecutive tulburărilor de electroliți, ale echilibrului acidobazic, ale hipoxiei, prin reflexe neurogenice, toxicitate digitalică sau substanțe anestezice (Gavrilescu).

Este important a cunoaște unele particularități privind factorii etiologici în aritmiile atriale și în cele ventriculare.

Aritmiile atriale. În legătură cu afecțiunea nodului sinusal, exprimată ca disfuncție sau ritm lent, izolat, iar uneori asociat cu aritmii sau tulburări de conducere AV, reținem o mare varietate de factori etiologici.

Fibrilația și *flutter*-ul atrial sînt generate de variați factori etiologici prin fibroză, inflamație, dilatare, toxicitate, ischemie, metabolism modificat și asocierea de factori.

Notăm dintre acești factori valvulopatiile, cardiopatia ischemică, cardiomiopatiile, pericarditele, cardiopatiile congenitale, hipertiroidismul, etilismul acut etc.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu agenți antiaritmici trebuie corelat și cu celelalte medicamente administrate bolnavului.

Combaterea aritmiilor nu se limtează numai la terapia cu agenți antiaritmici. Sînt și alte metode de mare utilitate, cardioversia electrică, *pace-makerii* programați și intervențiile chirurgicale.

Cardioversia electrică constituie o metodă curentă de oprire a fibrilației atriale, a *flutter*-ului atrial, tahicardiilor supraventriculare și ventriculare persistente, fie ca primă metodă sau după o terapie cu agenți antiaritmici fără succes (Iliescu).

Conversia cu șocuri electrice constituie metoda de urgență și electivă în *flutter*-ul și fibrilația ventriculară.

Pace-makerii programați sînt utili în oprirea tahicardiilor supraventriculare și ventriculare prin mecanism de reintrare, care nu răspund la terapia preventivă cu agenți antiaritmici.

Intervențiile chirurgicale, crioablația și, recent, utilizarea fasciculelor laser sînt folosite în oprirea unor aritmii rebele prin distrugerea focarului aritmogen, secționarea fasciculelor accesorii, secționarea fasciculului His și incizii miocardice de întrerupere a căilor de reintrare.

Recent, s-au introdus defibrilatoare implantate, permanente, cu acțiune automată, la persoane la care fibrilația ventriculară este recurentă.

Diagnosticul aritmiilor cardiace

Medicul identifică aritmia clinic și ajutat de examenul electrocardiografic, care stabilește tipul aritmiei și, într-un grad mai limitat, mecanismul. În cazul aritmiilor supraventriculare, mecanismul se precizează mai ușor în comparație cu cele ventriculare.

Cunoașterea factorilor etiologici este, uneori, esențială, deoarece îndepărtarea sau controlul acestora poate duce la oprirea aritmiei sau prevenirea acesteia, fără a mai fi nevoie de medicamente antiaritmice.

Un istoric atent la fiecare bolnav cu aritmie va permite evaluarea fenomenelor clinice, severitatea și condițiile de apariție a aritmiilor. Sînt condiții care, în mod necesar trebuie înlăturate pentru a obține controlul aritmiei în aritmiile consecutive tulburărilor de electroliți, ale echilibrului acidobazic, ale hipoxiei, prin reflexe neurogenice, toxicitate digitalică sau substanțe anestezice (Gavrilescu).

Este important a cunoaște unele particularități privind factorii etiologici în aritmiile atriale și în cele ventriculare.

Aritmiile atriale. În legătură cu afecțiunea nodului sinusal, exprimată ca disfuncție sau ritm lent, izolat, iar uneori asociat cu aritmii sau tulburări de conducere AV, reținem o mare varietate de factori etiologici.

Fibrilația și *flutter*-ul atrial sînt generate de variați factori etiologici prin fibroză, inflamație, dilatare, toxicitate, ischemie, metabolism modificat și asocierea de factori.

Notăm dintre acești factori valvulopatiile, cardiopatia ischemică, cardiomiopatiile, pericarditele, cardiopatiile congenitale, hipertiroidismul, etilismul acut etc.

Scanned with OKEN Scanner

Tahicardia supraventriculară paroxistică poate apărea și la factorii menționați anterior, dar are și particularități etiologice ce se corelează cu formele acestei aritmii. Astfel, tahicardia cu bloc AV apare, în special, prin toxicitate digitalică, forma haotică la cordul pulmonar, forma cu reintrare cu *QRS* îngust sau larg la sindromul WPW, iar forma neparoxistică accelerată este generată de digitală, infarct miocardic, cardiomiopatii și, mai rar, de alte cauze.

Este necesar a face corelații între tipul aritmiei, mecanismul, ritmul inimii, regularitatea, durata, boala cardiacă de fond și fenomenele clinice.

Un ritm lent va genera lipotimii, sincope și, uneori, moarte subită. Aritmiile atriale cu frecvență rapidă se vor însoți de angină pectorală, insuficiență cardiacă uneori sub forma edemului pulmonar. Unele aritmii atriale sînt bine tolerate, altele au potențial de moarte subită în cazul fibrilației atriale sau *flutter*-ului atrial cu sindrom WPW sau tahiaritmiile prin toxicitate digitalică nerecunoscute la timp. Subliniem că tahiaritmiile atriale persistente se însoțesc deseori de insuficiență cardiacă în variate grade, care le poate și favoriza.

Aritmiile ventriculare. În general, la aritmiile ventriculare întîlnim aceiași factori etiologici ca la aritmiile atriale, dar sînt diferențe specifice în sensul că la baza apariției aritmiilor ventriculare domină instabilitatea electrică și, frecvent, sînt generate de cardiopatia ischemică.

Extrasistole ventriculare izolate se întîlnesc și la persoane fără afecțiuni cardiace, dar atunci cînd sînt frecvente, în salve și polifocale, apar obișnuit la bolnavii cu cardiopatie ischemică, valvulopatii, cardiomiopatii, toxicitate digitalică etc. Tahicardii ventriculare se întîlnesc rareori la persoanele normale. Infarctul miocardic, anevrismul ventricular, cicatricele întinse se situează pe primul loc al listei factorilor etiologici.

Sînt forme de tahicardii ventriculare ce au relație cu factorii etiologici, tahicardiile polimorfe, bidirecționale cu digitală (Gavrilescu), torsada vîrfurilor cu *QT* prelungit, congenital sau cîștigat prin antiaritmice, tranchilizante sau hipokaliemie, sau tahicardia idioventriculară prin digitală și infarct miocardic.

Fibrilația ventriculară primară sau *flutter*-ul ventricular apare la bolnavii cu aceiași factori etiologici ca și în cazul tahicardiilor ventriculare ; forma secundară a fibrilației ventriculare survine însă mai obișnuit în condiții de șoc cardiogen, insuficiență cardiacă severă sau intervenții chirurgicale.

În cazul aritmiilor ventriculare, tabloul clinic al bolnavilor variază mult, de la absența oricărei manifestări, așa cu observăm la multe persoane cu extrasistole ventriculare, pînă la aspectul de moarte subită în fibrilația ventriculară.

Apariția fenomenelor clinice și gradul acestora depind de tipul, forma aritmiei, de durata, frecvența ventriculară, afecțiunea cardiacă, starea funcțională a inimii și de administrarea unor medicamente. La extrasistolele ventriculare se observă, obișnuit, palpitații și uneori dureri

Scanned with OKEN Scanner

precordiale, iar în cazul tahicardiilor ventriculare, pacienţii au stări de slăbiciune, dispnee, lipotimii, sincope şi chiar tablouri de moarte clinică. Apariţia fibrilaţiei ventriculare este urmată la scurt timp de sincopă şi moarte clinică, care poate fi reversibilă prin şoc electric şi reanimare cardiorespiratorie, efectuate cît mai rapid şi corect.

Pentru practica medicală este utilă o clasificare a aritmiilor ventriculare avînd la bază prognosticul şi atitudinea terapeutcă (Bigger) (tabelul 7).

TABELUL 7

Tipuri de aritmii ventriculare şi obiectivele terapeutice

(Bigger)

Tipul aritmiei	*Definire*	*Obiectivele tratamentului*
Benigne	EV rare, nu EV repetitive	Uşurarea simptomelor, uşurarea anxietăţii, evitarea efectelor adverse ale medicamentelor
Potenţial maligne	EV frecvente	Reducerea frecvenţei EV, abolirea salvelor EV, prevenirea TV şi FV
Maligne	TV susţinută sau FV, funcţie VS redusă	Abolirea aritmiilor maligne, prevenirea recurenţelor

VS = ventricul sting, EV = extrasistole ventriculare,
TV = tahicardie ventriculară, FV = fibrilaţie ventriculară

Metode de detectare a aritmiilor. În diagnosticul aritmiilor, medicul se orientează, în primul rînd, după datele clinice şi hemodinamice ale bolnavului şi aplică selectiv metodele de diagnostic într-un mod specific cazului (tabelul 8).

TABELUL 8

Metode de diagnostic al aritmiilor

1. Istoric şi examen clinic
2. Manevre vagale (dacă este cazul)
3. ECG (12 derivaţii)
4. Monitorizare electrică
5. Metoda Holter (12—24 ore)
6. Test efort cu ECG
7. Transmitere prin radio sau transtelefonică a ECG
8. Electrograma His
9. ECG esofagiană
10. Studii electrofiziologice
11. Metoda hărţii ECG de suprafaţă şi endocardică
12. Tehnica de mediere a semnalelor
13. Detectarea potenţialelor tardive

Scanned with OKEN Scanner

Vom arăta, în continuare, modalităţi practice de orientare în folosirea acestor metode şi utilitatea lor în prezent.

Istoricul, examenul clinic şi electrocardiograma cu 12 derivaţii oferă datele majore pentru diagnosticul cauzelor şi tipul aritmiei.

Monitorizarea activităţii electrice a inimii este esenţială pentru identificarea aritmiilor şi tratarea promptă a acestora la bolnavii cu infarct miocardic, intervenţii pe cord şi alte afecţiuni cardiace severe.

Metoda Holter, de înregistrare a activităţii electrice a inimii pe termen lung, este deosebit de utilă în detectarea aritmiilor tranzitorii, a precizării cauzei sincopelor, a urmăririi efectelor medicaţiei antiaritmice, a incidenţei aritmiilor periculoase în unele afecţiuni (prolaps de valvă mitrală, cardiomiopatii, stenoză aortică, anevrism al ventriculului stîng etc.) şi al tulburărilor de conducere tranzitorii (Carp).

Testul de efort este util cînd din istoric rezultă apariţia de aritmii la emoţii şi efort şi la pacienţii cu angină pectorală (Vlaicu). Cu aceeaşi metodă se poate testa efectul protector al unor substanţe antaritmice la aceşti pacienţi.

Utilizarea transmiterii transtelefonice şi prin radio este recomandabilă la unele categorii speciale de persoane sau bolnavi : sportivi în condiţii de efort, astronauţi, scafandri, pacienţi cu *pace-maker* sau cu aritmii tranzitorii (Carp).

Electrograma His se realizează endocavitar la nivelul valvei tricuspide cu ajutorul unei sonde electrod sau la suprafaţă prin mare amplificare. Utilitatea aplicării acestei tehnici se notează la pacienţii cu blocuri de ramură bilaterale, cu blocuri AV de gradul II şi în tahicardii cu complexul *QRS* larg pentru precizarea originii (Cotoi, Streian).

Electrocardiograma esofagiană este utilă în diagnosticul aritmiilor supraventriculare şi a mecanismelor acestora. Cu aceeaşi tehnică se pot aplica stimuli pentru oprirea unor aritmii supraventriculare (Cotoi).

Testele electrofiziologice programate sînt realizate cu ajutorul cateterelor electrozi. Cu această tehnică sînt induse tahicardii supraventriculare cu mecanism de reintrare prin stimuli izolaţi sau succesivi (A_1, A_2, A_3) sau tahicardii ventriculare susţinute prin stimuli succesivi (V_1, V_2, V_3, V_4) la persoane care au spontan aceste aritmii, în vederea diagnosticului, a precizării mecanismului şi aprecierii acţiunii antiaritmice a unor medicamente.

Cu această tehnică se precizează sediul fasciculelor accesorii, numărul lor, mecanismul unor aritmii în sindromul WPW şi eficienţa unor metode ce întrerup acestei căi (Bigger, Josephson, Cotoi).

Metoda hărţii la suprafaţa corpului sau cu ajutorul unor electrozi multipli în interiorul inimii permite înregistrări locale utile în aprecierea întinderii infarctului, gradul leziunii (segment *ST*), localizarea aritmiilor ventriculare, sediul fasciculelor accesorii, înregistrarea potenţialelor tardive, mecanismul aritmiilor şi altele.

Tehnica de mediere a semnalelor este utilă în înregistrarea activităţilor electrice locale mici la nivelul inimii, captarea la suprafaţă a potenţialului His sau a potenţialelor tardive. În această tehnică, se folosesc mijloace de amplificare mare a semnalelor, prelucrarea prin computere a acestora şi înregistrări pe benzi electromagnetice.

Scanned with OKEN Scanner

Experienţa cu această tehnică este limitată, dar oferă perspectiva înregistrării neinvazive a electrocardiogramei His, utilă în diagnosticul localizării tulburărilor de conducere, iar evidenţierea potenţialelor tardive ajută în interpretarea mecanismului aritmiilor ventriculare repetitive, a morţii subite şi a face un tratament preventiv al acestor aritmii.

Aceste noi tehnici, în afara diagnosticului tipului aritmiilor şi a mecanismelor acestora, au o mare valoare în selectarea metodelor terapeutice şi evaluarea eficienţei acestora.

Tahicardiile supraventriculare

Studii clinice şi electrofiziologice au precizat atît formele actuale de tahicardii, cît şi mecanismele acestora.

Majoritatea acestor aritmii au un debut şi un sfîrşit brusc.

Unele varietăţi, însă, au un început gradat prin schimbarea de la nodul sinusal la focarul ectopic. Confuzia cu tahicardia sinusală este posibilă.

Distincţia clinică între formele tahicardiilor paroxistice supraventriculare (TPS) este dificilă şi uneori imposibilă. Precizarea acestor aritmii se face în special cu ajutorul examenului electrocardiografic şi a studiilor electrofiziologice.

Caracteristicile ECG ale TPS sînt următoarele :

— Ritm peste 180/min., regulat (140—220/min.) ;

— Unde *P* anormale sau nu se văd, undele *P* înainte, în şi după complexul *QRS*. Obişnuit relaţia *P*—*QRS* este fixă, dar pot fi şi variaţii;

— *QRS* ⩽ 0,10 sec., la ritmuri rapide poate apărea aberaţia ventriculară ;

— TPS prin automatism are o creştere gradată a ritmului iniţial şi scădere gradată la sfîrşit ;

— Manevrele vagale pot să oprească TPS (nu totdeauna) ;

— Incidenţa TPS este mai crescută, în comparaţie cu cele ventriculare.

Formele de tahicardii supraventriculare (Dreifus) sînt notate în tabelul 9.

TABELUL 9

Tahicardii supraventriculare (după L. S. Dreifus)

Tahicardii sinoatriale (SA) prin reintrare
Tahicardii intraatriale prin reintrare
Tahicardii atriale prin automatism
a) Tahicardie atrială cu sau fără bloc
b) Tahicardie atrială haotică
Tahicardie atrioventriculară (AV) nodală cu reintrare
a) Forma lentă-rapidă
b) Forma rapidă-lentă
Tahicardie atrioventriculară (AV) cu reintrare
a) Tahicardie cu reintrare în sindromul Wolf-Parkinson-White (WPW)
b) Tipul cu *by-pass* ascuns

Scanned with OKEN Scanner

Incidența acestor tahicardii este notată în tabelul 10 (Josephson).

TABELUL 10

Incidența tahicardiilor supraventriculare

TP atrioventriculară nodală prin reintrare	58%
TP AV prin reintrare tip *by-pass* ascuns	30%
TPS sinoatrială prin reintrare	4%
TP intraatrială cu reintrare	4%
TPS prin automatism	4%

Diferențierea formelor de tahicardii supraventriculare se bazează pe analiza debutului și pe criteriile ECG notate în tabelul 11.

TABELUL 11

Caracteristicile ECG ale tahicardiilor supraventriculare

(modificat după Dreifus)

Tipul	*Polaritate unda P II, III, VF*	*Relația unda P-complex QRS*	*Morfologia P inițial P în TPS*	*Început TPS*
Reintrare nod SA	+	înainte	identic sau diferit	brusc
Reintrare nod AV	—	în după înainte	diferit	brusc
Neparoxistic automatism atrial ectopic	+/—	înainte	identic	accelerare
By-pass anormal sindrom WPW	+/—	după	diferit	brusc
By-pass anormal (ascuns)	+/—	după	diferit	brusc

Mecanismele prin care se produc tahicardiile supraventriculare sînt următoarele : creșterea automatismului, declanșarea automatismului *(triggered)* și reintrarea.

Desecri, extrasistolele atriale constituie elementul de debut al TPS, al *flutter*-ului atrial și al fibrilației atriale. Mai rar, EV prin conducerea retrogradă, ajungînd la atrii în perioada vulnerabilă, declanșează aritmii atriale.

TPS prin reintrare la nodul sinusal

Descrierea acestei forme este relativ recentă, fiind mai rar întîlnită. Tahicardia este inițiată de o extrasistolă atrială sau o aritmie sinusală și impulsul face o buclă în nodul sinusal sau zona sinoatrială

Scanned with OKEN Scanner

(Satake) cu repetare. Morfologia undei *P*, este identică cu a undei *P* din ritmul sinusal.

Deseori, această formă apare la tineri sănătoşi şi la bătrîni.

Frecvenţa este obişnuit între 90—150/min. (medie 120/min.), cu început şi sfîrşit brusc.

La acest tip de tahicardie nu are loc o întîrziere a conducerii impulsului în zona nodală AV. Aceasta se poate asocia prin tonus vagal crescut la administrarea de digitală, beta-blocante sau inhibitori de calciu.

Manevrele vagale pot rări frecvenţa ventriculară printr-un bloc în zona nodală AV.

TPS prin reintrare la nivel intraatrial

Mecanismul reintrării are loc la nivel intraatrial sau a fasciculului Bachmann printr-o disociaţie longitudinală, realizînd uneori o secvenţă a activării atriului drept de „sus în jos" sau de „jos în sus".

Sensul activării atriale generează şi aspectul morfologic al undelor *P* în tahicardie. Diagnosticul exact este realizat prin electrograme la nivelul fasciculului Bachmann (Ogawa).

TP AV prin reintrare AV nodală

Nodul AV prezintă o disociere longitudinală funcţională cu proprietăţi diferite şi conduceri inegale, una rapidă şi una lentă.

Calea rapidă are o perioadă refractară mai prelungită, iar calea lentă are o perioadă refractară mai scurtă.

TP nodale AV forma comună folosesc antegrad calea lentă şi retrograd calea rapidă.

Iniţial, un impuls prematur atrial este blocat în calea rapidă, care are o perioadă refractară prelungită, dar va fi condus cu suficientă întîrziere pe calea lentă, pentru a se întoarce spre atrii pe calea rapidă, care, între timp, a ieşit din faza refractară realizînd astfel fenomenul de reintrare.

Subliniem că nu avem o confirmare anatomică certă a căilor duble AV nodale la om.

Experimental (Mazgalev), s-a demonstrat existenţa a două intrări spre nodul AV, una din *crista terminalis* şi alta dinspre septul interatrial. Studiul activării prin metoda hărţii a adus date în sensul conducerii duble, cu producerea fenomenului de reintrare. Se cunosc în nodul AV aşa-numitele fibre N cu răspuns lent, datorită canalelor de calciu şi care sînt blocate de inhibitorii de calciu.

A. *Forma lentă-rapidă* este mai frecvent notată.

Undele *P* sînt obişnuit simultane cu complexul *QRS*. Uneori undele *P* se înscriu după complexul *QRS*, fiind negative în derivaţiile II, III, VF, la un interval ce depinde de durata conducerii pe calea retrogradă rapidă.

Este dificil de separat de tahicardiile AV cu reintrare prin *by-pass* cu tract ascuns. În ambele tipuri conducerea antegradă se face pe

Scanned with OKEN Scanner

calea normală AV lentă, dar întoarcerea la un tip se face pe calea AV rapidă, iar în caz de preexcitaţie pe un tract extranodal AV.

B. *Forma rapidă-lentă* este mai rară. Impulsul merge pe calea rapidă şi se întoarce pe calea lentă. Acest tip de scurtcircuitare este posibil, deoarece la aceste cazuri calea lentă are o perioadă refractară prelungită, iar calea rapidă o perioadă refractară scurtă.

Acest tip de tahicardie are tendinţă de permanentizare şi de recurenţă, cînd apare situaţia de interval lung-scurt, ca la EA şi aritmia sinusală.

Examenul ECG arată unde *P* negative în D II, D III, VF ce preced complexele *QRS*.

Tahicardia prin reintrare cu fascicule accesorii (sindrom WPW)

Căile accesorii între atrii şi ventriculi sînt la nivelul pereţilor liberi sau paraseptal. Conducerea impulsului pe căile accesorii este mai rapidă ca la nodul AV, dar perioada refractară este mai prelungită. Impulsul unei extrasistole atriale este blocat la calea accesorie şi merge antegrad pe calea AV spre ventriculi şi se întoarce la atrii pe calea accesorie, care între timp a ieşit din perioada refractară, realizînd un fenomen de reintrare de mare întindere.

Dacă sensul scurtcircuitării impulsului de la atrii este antegrad pe calea AV şi retrograd pe calea accesorie, atunci complexul *QRS* este normal, îngust.

Atunci cînd impulsul de la atrii merge antgrad pe calea accesorie spre ventriculi şi se întoarce înapoi spre atrii pe calea AV, forma complexului *QRS* va fi lărgită.

La aceste cazuri, calea accesorie are un timp rapid de conducere, dar o perioadă refractară scurtă.

O situaţie rară este aceea cînd un bolnav are două sau mai multe fascicule accesorii şi impulsul merge antegrad de la atrii la ventriculi pe o cale accesorie şi se întoarce pe altă cale accesorie înapoi la atrii.

În prezent, se consideră că pacienţii cu fascicule accesorii ce au o perioadă refractară scurtă sînt în pericol, în cazul apariţiei fibrilaţiei atriale sau a *flutter*-ului atrial, de a face moarte subită prin fibrilaţie ventriculară, datorită numărului mare de impulsuri la ventriculi prin calea accesorie.

Tahicardia atrială prin automatism

Tulburarea de automatism are loc fie prin creşterea automatismului normal, prin depolarizarea diastolică (faza 4) sau prin automatism anormal, de declanşare sau postdepolarizare. Aceste tahicardii pot fi paroxistice sau neparoxistice. Cauza cea mai frecventă a lor este digitala.

O variantă a acestui tip este *tahicardia paroxistică atrială cu bloc AV*. Obişnuit, ritmul atrial prezintă o gradată accelerare cu discrete deformări ale undelor *P*, cu apariţia ulterioară de blocuri AV, frecvent de tipul perioadelor Wenckebach. Digitala este cel mai adesea factorul cauzal, dar se poate întîlni şi în cardiopatia ischemică, cardita reumatică şi cordul pulmonar. O atenţie mare trebuie acordată scăderii potasiului.

Tahicardia atrială multifocală (haotică) este de asemenea o variantă a tahicardiei prin automatism, caracterizată prin unde *P* cu diferite forme ce apar în salve, cu variații în durata intervalelor *P—P* și cu diferite grade de bloc AV. Adesea, această aritmie precede fibrilația atrială. Este întîlnită în cordul pulmonar, insuficiența cardiacă, tulburări metabolice și tulburări de electroliți și, în special, în caz de hipokaliemie.

În tabelul 12 sînt prezentate criteriile de diagnostic în tahicardiile supraventriculare.

TABELUL 12

Criterii de diagnostic în tahicardiile supraventriculare

(modificat după Dreifus)

1. *Tahicardia prin reintrare la nodul SA*
   Inițiere și terminare prin EA sau EV, independentă și întîrzierea conducerii intraatriale sau AV.
   Undele *P* identice ca morfologie cu undele *P* sinusale.
   Intervalul *PR* are relație cu frecvența tahicardiei.
   Un bloc nodal AV poate exista fără a influența tahicardia.
   Manevrele vegale scad frecvența și abrupt termină tahicardia.

2. *Tahicardia prin reintrare intraatrială*
   Tahicardia este inițială prin EA.
   Secvența activării atriale diferă de cea sinusală.
   Intervalul *PR* este în relație cu frecvența.
   Blocul nodal AV poate exista fără a afecta tahicardia.
   Reintrarea în fasciculul Bachman poate fi uneori demonstrată.
   Manevrele vagale pot să nu termine tahicardia, dar pot produce bloc AV nodal.

3. *Tahicardia prin reintrare nodală AV*
   Început și sfîrșit prin EA sau EV sau stimulare în timpul ciclurilor Wenckebach la tipul lent-rapid.
   Începutul este dependent de creșterea critică a intervalului A—H, cu schimbarea conducerii de la calea rapidă la cea lentă.
   Unda *P* retrogradă este obișnuit ascunsă în *QRS* sau după *QRS* cu *RP* lung.
   Manevrele vegale termină brusc sau lent TPS.

4. *Tahicardia prin reintrare AV, prin by-pass* (cale ascunsă)
   Inițierea și terminarea prin EA sau EV, dependent de o întîrziere AV critică, dar independent de întîrzierea nodală AV.
   Unda *P* retrogradă, cu *RP* scurt.
   Posibilitatea preexcitației atriului cu EV în timpul TPS.
   Manevrele vagale pot încetini sau termina brusc TPS.

5. *Tahicardia atrială prin automatism*
   Nu este inițiată sau terminată prin EA și este independentă de întîrzierea conducerii intraatriale sau AV.
   Tahicardia se accelerează inițial „încălzire", discrete variații de unde *P* și ritm, undele *P* diferă de *P* sinusale.
   Intervalul *PR* variază cu ritmul supraventricular.
   Blocul nodal AV poate exista fără afectarea ritmului supraventricular.
   Morfologia undelor *P* poate varia la tipurile haotice.
   Manevrele vegale nu o termină, dar pot produce blocuri nodale AV.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial al tahicardiilor paroxistice supraventriculare. Este necesară diferențierea TPS de alte aritmii supraventriculare din cauza prognosticului și a tratamentului diferit.

Compresia sinusului carotidian, în caz de *flutter* atrial va rări temporar ritmul ventricular prin creșterea blocării AV, în care timp la examenul ECG se observă undele *F*; la fibrilația atrială cu ritm ventricular rapid se va produc o relativă rărire a acestuia cu observarea mai bine a neregularității, iar la tahicardia sinusală va avea loc o rărire temporară și gradată, cu revenire la situația anterioară la încetarea compresiei sinusului.

Manevrele vagale nu influențează obișnuit tahicardiile paroxistice ventriculare.

Acțiunea manevrelor vagale are loc prin creșterea perioadei refractare la nivelul căii lente AV. Rezultatul compresiei sinusului va fi apreciat clinic prin înregistrări ECG și monitorizare.

Tratamentul tahicardiilor paroxistice supraventriculare. Chinidina, procainamida și alți agenți din clasa I de antiaritmice prelungesc perioada refractară a căii rapide AV nodale și pot opri TPS; ele sînt mai des folosite în prevenirea TPS.

Manevrele vagale, în special compresia sinusului carotidian, se aplică inițial la TPS și, în caz de lipsă de răspuns, se mai repetă după administrarea digitalei.

Digitala are un efect colinergic asupra zonei AV, acetilcolina prelungind perioada refractară a fibrelor cu răspuns lent.

Se preferă administrarea de Digoxin i.v., 0,25 mg cu repetare la 2—4 ore pînă la o doză totală ce nu va depăși 1,2 — 1,5 mg. Manevrele vagale se vor repeta la 10—15 minute după fiecare administrare de digitală.

În caz de lipsă de răspuns la digitală sau chiar în locul acesteia, se administrează blocanții de calciu, verapamil (Isoptin) sau diltiazem, pe cale i.v. Verapamilul se administrează la adult 0,075 mg/kilocorp sau 5—10 mg i.v., cu repetarea a 5 mg la 15 minute, o dată sau de două ori. Răspunsul este favorabil în 1—2 minute la majoritatea pacienților. Profilactic verapamilul se administrează în doze de 40—120 mg la 8 ore, oral.

Diltiazemul se administrează profilactic *per os*, 30—60 mg la 8 ore.

Beta-blocantele se utilizează curativ și profilactic.

Propranololul este cel mai reprezentativ și se recomandă în doze de 0,5—1 mg la 5 minute i.v., pînă la 2—5 mg cu bune rezultate.

Digitala se poate combina cu beta-blocantele sau blocanții de calciu, în caz de lipsă de răspuns. Atenție la apariția unui bloc AV avansat sau bloc SA după oprirea tahicardiei la aceste tratamente asociate.

La blocul produs de digitală și beta-blocante se va putea aplica atropină, isoproterenol și, la nevoie, stimulare temporară, iar la blocul produs de digitală sau cu blocanți de calciu se va administra calciu gluconic.

Se pot folosi cu scop curativ și antiaritmice din clasa I, chinidină, procainamidă, disopiramidă, în cazuri rebele asociate cu digitală, cu beta-blocante sau inhibitori de calciu.

Scanned with OKEN Scanner

Conversia electrică cu șoc sincronizat de 25—50 W/sec. este indicată la stări de instabilitate hemodinamică și la lipsa de răspuns la tratamentul medicamentos.

Prevenirea recurențelor se face, obișnuit, cu Digoxin 0,125—0,250 mg/zi, izolată sau asociată cu beta-blocante sau blocanți de calciu.

La reapariția crizei de TPS, un pacient instruit poate aplica o manevră de tip vagal (Valsalva, Müller, producere de greață, compresie sinus etc.) sau va lua propranolol suplimentar 10—20 mg cu repetare la o oră sau verapamil 80—120 mg cu repetare la o oră. Dacă nu s-a oprit tahicardia, se va adresa medicului.

Tratamentul unor forme particulare de TPS este prezentat în tabelul 13.

TABELUL 13

Tratamentul unor forme de TPS

1. TP prin reintrare la nodul SA	Digitală Propranolol Verapamil
2. TP prin reintrare intraatrială	Digitală Propranolol; Propranolol Verapamil Chinidină
3. TP prin reintrare nodală AV	Digitală Propranolol Verapamil
4. TP în sindromul WPW	Amiodaronă Chinidină Procainamidă Propranolol
5. TP cu reintrare și *by-pass* ascuns	Digitală Amiodaronă Chinidină Procainamidă Propranolol
6. TP prin automatism	Digitală Verapamil Propranolol

Aspecte actuale în aritmiile ventriculare

În ultimii ani, s-au realizat mari progrese în diagnosticul, semnificația, mecanismele și relația cu factorii etiopatogenici, a aritmiilor ventriculare (Lown, Goldstein, Ruskin).

În tabelul 14 sînt cuprinse în mod sintetic caracteristicile aritmiilor ventriculare la om (Bigger).

Aritmiile ventriculare se prezintă sub următoarele forme :

1. Extrasistole ventriculare.
2. Tahicardii ventriculare paroxistice
   a) Nesusținute, repetitive, monomorfe, polimorfe
   b) Susținute, monomorfe, polimorfe
   c) Forme speciale : torsada vîrfurilor, forma bidirecțională.
3. TV neparoxistice.
4. *Flutter* ventricular.
5. Fibrilație ventriculară.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 14

Caracteristicile aritmiilor ventriculare (AV)

1. AV sînt comune.
2. AV se înmulțesc în raport cu vîrsta.
3. AV sînt mai frecvente la bolnavii cu cicatrice în ventriculi prin :
   a) Infarct miocardic
   b) Hipertrofie
   c) Infecție, inflamație.
4. AV nu par a avea legătură directă cu ateroscleroza coronariană în sine.
5. AV pot fi precipitate, agravate, prin :
   a) Efort
   b) Ischemie
   c) Creșterea activității simpatice
   d) Creșterea ritmului inimii.
6. AV similare electrocardiografic pot avea cauze și semnificații diferite.

Dintre aritmiile ventriculare, extrasistolele și tahicardiile au fost intens studiate în sensul unor clasificări practice pentru încadrare și prognostic.

Recent, semnificația extrasistolelor se evaluează nu numai după frecvență, dar și după formă. Myerburg propune o clasificare a aritmiilor ventriculare bazată pe două criterii, frecvență și formă, pe care o prezentăm în tabelul 15.

TABELUL 15

Clasificarea aritmiilor ventriculare

Ierarhie a frecvențelor	*Ierarhie a formelor*
Clasa 0 — absente	Clasa A : monomorfe, unifocale
Clasa I — rare ($\leqslant$ 1 EV/oră)	Clasa B : multiforme, multifocale
Clasa II — puțin frecvente (1—9 EV/oră)	Clasa C : forme repetitive, cuplete, salve, răspunsuri repetitive 3—5 consecutive EV
Clasa III — intermediare	Clasa D : TV nesusținut ($\geqslant$ 6 complexe ventriculare $\leqslant$ 30 sec.)
Clasa IV — frecvente ($\geqslant$ 30 EV/oră)	Clasa E : TV susținute ($\geqslant$ 30 sec.)

Această clasificare poate contribui la aprecierea severității și a prognosticului. Este într-o anumită măsură limitată, deoarece lipsește fenomenul *R* pe *T*, care este un *marker* de instabilitate miocardică la bolnavii cu accidente coronariene.

O clasificare mai simplă și practică este folosirea pentru decizii terapeutice : aritmii ventriculare maligne, potențial maligne și benigne (Bigger).

Aritmiile ventriculare maligne sînt în principal reprezentate de următoarele tipuri : fibrilația ventriculară, tahicardia ventriculară susținută, persistentă, recurentă și tahicardia ventriculară cu torsada vîrfurilor, în sindromul cu *QT* prelungit.

Fibrilația ventriculară și tahicardia ventriculară susținută constituie cele două cauze principale de moarte subită atît în afara spitalului, cît și în spital (Goldstein, Ruskin). Dacă în condiții de spital infarctul miocardic acut este cauza obișnuită a acestor aritmii, în afara spitalului cardiopatia ischemică cronică cu instabilitate electrică constituie obișnuit substratul anatomic al acestora (Carp). Tahicardia ventriculară determină moarte subită prin trecere în fibrilație ventriculară, dar și fără aceasta. Cicatrice miocardice întinse, stenoze coronariene strînse la bolnavii cu cardiopatie ischemică s-au notat la bolnavii cu moarte subită prin fibrilație ventriculară, apărută ca fenomen primar. Reanimările cu succes în afara spitalului se realizează mai frecvent la bolnavii cu tahicardie ventriculară, iar în spital la cei cu fibrilație ventriculară de tip primar. O clasificare a fibrilației ventriculare poate fi utilă în practică (Campbell) (tabelul 16).

TABELUL 16

Categoriile de fibrilație ventriculară

A. Ischemie miocardică.
   Fibrilație ventriculară primară.
   Recurență înaltă, frecvent în afara spitalului.

B. Infarct miocardic acut.

1. Fibrilație ventriculară primară, șoc și insuficiență cardiacă absente, recurență rară, prognostic bun.
   Succes terapeutic 95%.
2. Fibrilație ventriculară secundară, șoc sau insuficiență cardiacă prezente, recurență rară, prognostic sever.
   Succes terapeutic 30%.
3. Fibrilație ventriculară iatrogenă (catetere, medicamente), recurență rară, prognostic bun.
4. Fibrilație ventriculară tardivă (după 48 ore de la debut), recurență frecventă, prognostic sever.

Redm în fig. 20 o schemă terapeutică orientativă pentru tratamentul fibrilației ventriculare în funcție de cele două situații, bolnav monitorizat electric și bolnav nemonitorizat.

După reanimarea cu succes la bolnavii cu aritmie ventriculară malignă (FV, TPV persistentă) și moarte subită în special la pacienții din afara spitalului, pentru a se preveni repetarea acestora, în condiții de spital s-a propus metoda de abordare electrofiziologică (Swerdlow, Horowitz) prezentată în tabelul, 17.

Scanned with OKEN Scanner

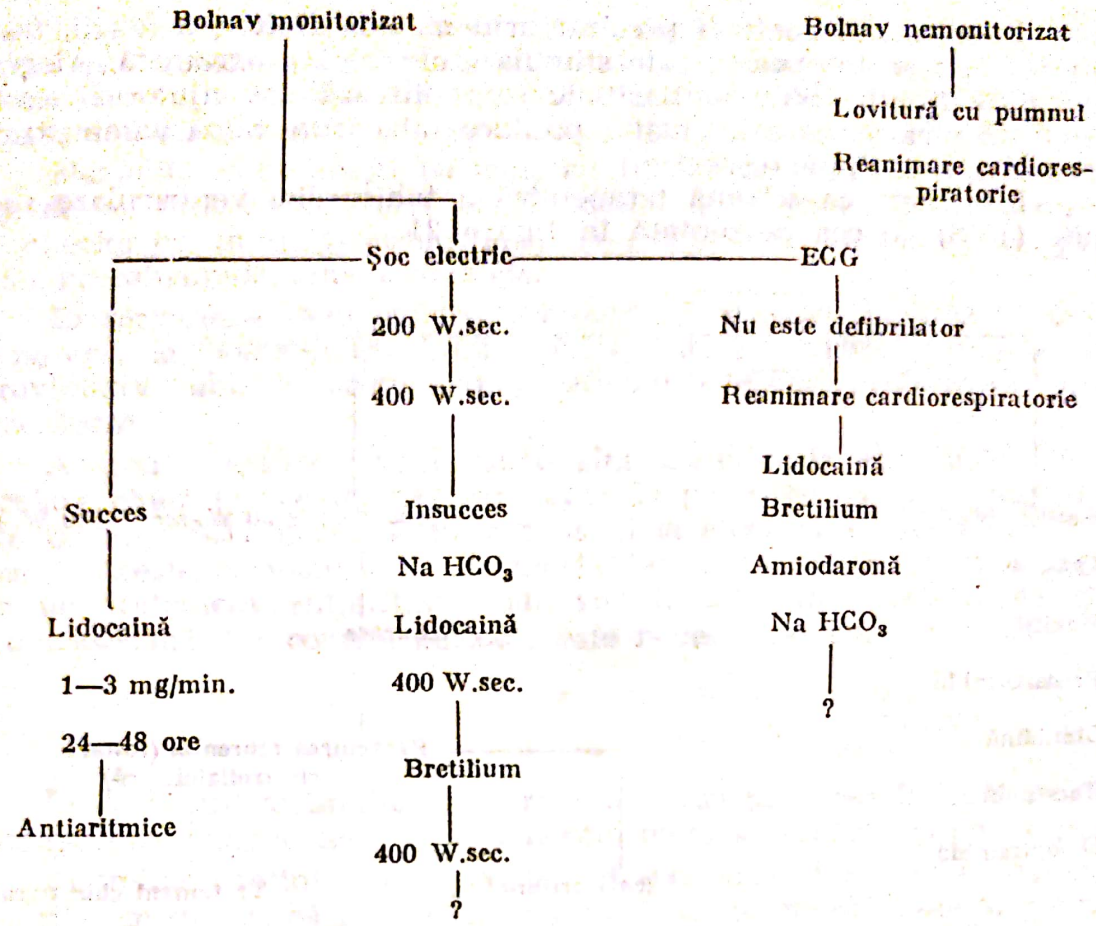


Fig. 20. — Schema tratamentului în fibrilaţia ventriculară.

TABELUL 17

Abordarea electrofiziologică la aritmii ventriculare maligne

1. Stabilizarea pacientului : tratarea complicaţiilor opririi cardiace.
2. Monitorizarea ECG continuă în unitatea coronariană sau prin telemetrie.
3. Oprirea medicamentelor antiaritmice.
4. Testare inducere prin stimulare ventriculară programată.
5. Terapie : Agenţi antiaritmici
   Tratament chirurgical aritmii
   Defibrilator automat implantat
   Oprirea terapiei antiaritmice.
6. Determinarea lipsei de inducere prin stimulare ventriculară programată

Această metodă este dificil de aplicat în practică pe scară largă.

Reţinem importanţa unei terapii medicamentoase preventive la aceşti bolnavi deoarece recurenţa morţii subite este de aproximativ 25—30% în primul an (Graboys).

Tahicardia ventriculară susţinută recurentă este mai bine cunoscută ; ea apare în special la bolnavi cu infarcte întinse în trecut, cu anevrism ventricular şi cu cardiomiopatii ; mortalitatea în primul an la aceşti pacienţi este foarte înaltă, aproximativ 40% (Carp, Spritzer).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul poate fi precizat prin metoda Holter, a hărții, testului de efort și, în special, prin stimulare electrică programată. Alegerea medicamentului optim antiaritmic se realizează cu ajutorul testării electrofiziologice, care nu mai reproduce tahicardie după administrarea agentului antiaritmic respectiv.

Propunem ca schemă terapeutică a tahicardiei ventriculare susținute (TVS) pe cea prezentată în figura 21.

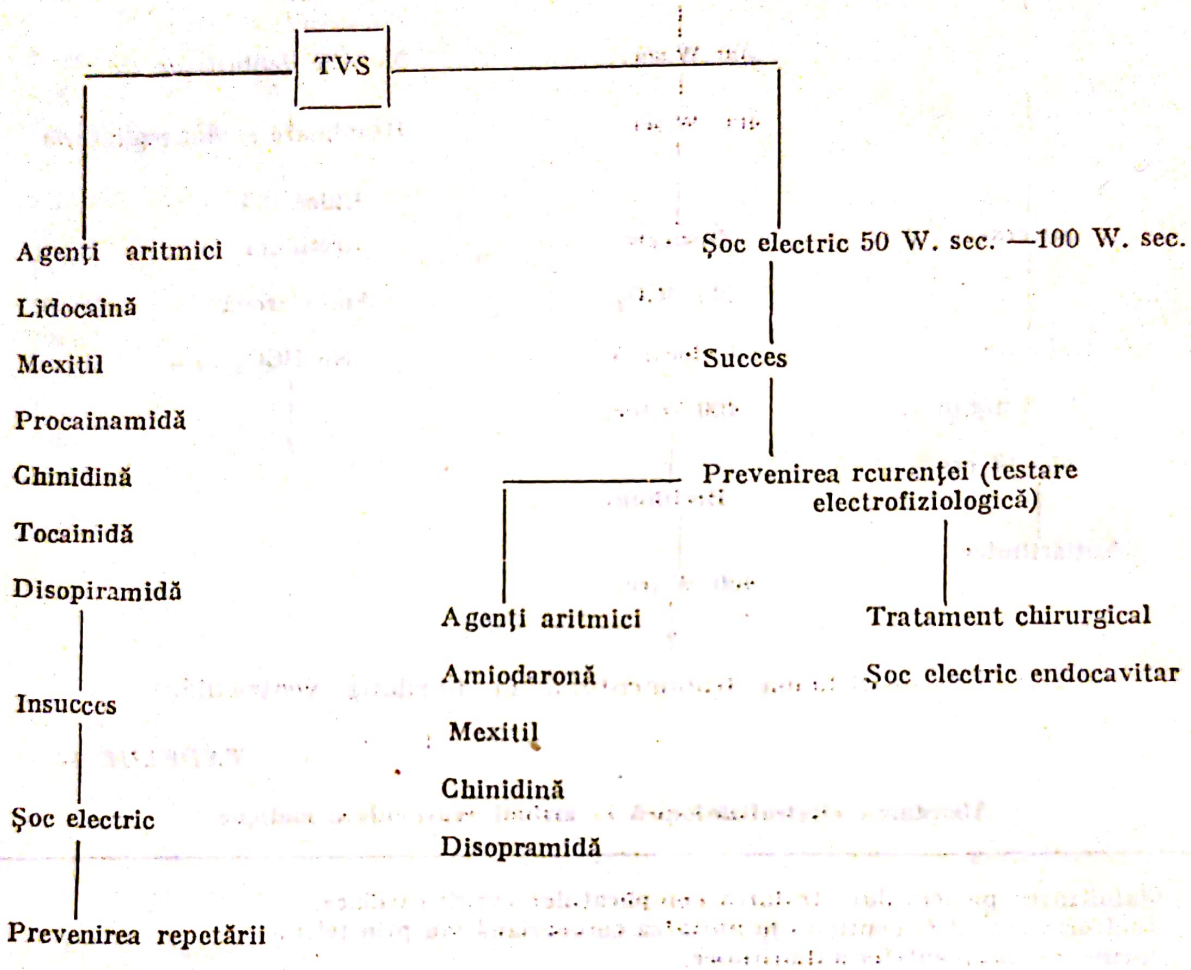


Fig. 21. — Schema tratamentului tahicardiei ventriculare susținute.

O altă formă malignă este tahicardia ventriculară cu torsada vîrfurilor în sindromul cu interval *QT* prelungit, cîștigat sau congenital. Uneori, această formă poate degenera în fibrilație ventriculară.

Durata episoadelor este scurtă, iar polaritatea complexelor *QRS* variază în sensuri opuse. Forma cîștigată apare în condiții de hipokaliemie, agenți antiritmici de tip chinidinic și agenți triciclici antidepresivi.

Terapia acestei tahicardii se realizează prin stimulare temporară ventriculară, beta-blocante, perfuzie cu izoproterenol, fenitoin și, la cazurile refractare, intervenție pe ganglionul stelat stîng.

În categoria aritmiilor ventriculare cu potențial malign sînt incluse tahicardia ventriculară nesusținută, repetitivă (durata sub 30 sec.) și extrasistolele ventriculare complexe, frecvente.

Scanned with OKEN Scanner

Potențialul malign la pacienții cu tahicardie ventriculară nesusținută este generat de prezența infarctului miocardic acut, de cicatrice miocardice întinse după infarct miocardic, de disfuncția ventriculară stîngă, anevrism ventricular și insuficiență ventriculară stîngă.

Mortalitatea la acești pacienți cu tahicardie repetitivă este dublă față de cei fără această aritmie. Terapia inițială poate fi cu lidocaină, iar ulterior cu un agent antiaritmic oral : chinidină, mexiletin, disopiramidă, procainamidă, amiodaronă etc.

Extrasistolele ventriculare complexe frecvente, în special peste 10 pe oră, la bolnavii cu infarct miocardic, generează o mortalitate aproximativ dublă în primul an, justificînd o terapie profilactică medicamentoasă.

Aritmiile ventriculare benigne sînt considerate extrasistole ventriculare chiar frecvente, dar care apar la persoane cu cord normal și date clinice, ECG normală în repaus și la efort și examen ecografic normal. Aceste persoane nu au o mortalitate crescută, deci nu ar necesita un tratament antiaritmic, dar vor fi înlăturați factorii de risc cardiovasculari. Un control periodic este necesar pentru o nouă decizie.

* * *

În domeniul aritmiilor, s-au realizat mari progrese în cunoașterea mecanismelor, diagnosticul și tratamentul medical, electric și chirurgical.

Aritmiile continuă, deși poate într-un grad mai redus datorită măsurilor medicale, să genereze un grad înalt de morbiditate și mortalitate, deseori sub o formă subită. Afecțiunea cardiacă prezentă, tipul aritmiei, frecvența acesteia și starea funcțională a inimii, participă la gradul severității aritmiei, care, în final, se exprimă prin insuficiență cardiacă, fibrilație ventriculară sau oprirea inimii.

Cunoașterea aritmiilor va duce la salvarea unui mare număr de oameni și la prevenirea morții subite.

Bibliografie

ALLESSIE M. A., BONKE F. I. M., SCHOPMAN F. — *Circ. Res.*, 1976, *39*, 168.
BIGGER TH. J. Jr. — *Amer. J. Cardiol.*, 1984, *54*, 28—78.
BIGGER TH. J. Jr. — *Amer. J. Cardiol.*, 1984, *52*, 47c—53c.
BOINEAU J. P., COX J. L. — *Circulation*, 1973, *38*, 702—713.
CAMPBELL R. W. F. — *Amer. J. Cardiol.*, 1984, *52*, 55c—59c.
CARP. C — *Circulation*, 1977 *56*, 498
CARP C., CĂLUGĂRU V. CÎMPEANU A., PLEȘA O., CUEȘDAN L. — *Med. internă (Buc.)*, 1979, *31* 1. 17—25.
CARP C. — *Internal Medicine*, 1979, 393—399.
COTOI S., POP T., GAVRILESCU S. — *Rev. Roum. Med. Int.*, 1971, 8, 219.
COTOI S., REPOLSKI M., CARAȘCA E., INCZE A. — *Internal Medicine*, 1981, 235—240.

Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul infarctului acut de miocard

L. GHERASIM, M. CINTEZĂ. DOINA DIMULESCU

În domeniul infarctului acut de miocard (IMA), cardiologia a avut de rezolvat două probleme principale : din punct de vedere diagnostic, era necesară evidenţierea exactă *in vivo* a zonei necrozate, precum şi a zonei ischemice la risc; din punct de vedere terapeutic, era necesară restaurarea promptă a fluxului coronarian, în vederea prezervării integrale a viabilităţii şi funcţiei miocardului ischemic. Ambele deziderate erau conturate ca problematică de mai mulţi ani, dar pînă în deceniul al optulea nu se întrevedea încă o rezolvare a lor utilizabilă în practica clinică. Acum, la jumătatea celui de al nouălea deceniu, nu numai că au fost găsite soluţii pertinente pentru ambele probleme, dar utilizarea acestora a depăşit faza experimentelor de pionierat. Vizualizarea necrozei şi a zonei de risc s-a obţinut prin rezonanţa magnetică nucleară, prin variate metode radioizotopice, prin angiografie de substracţie şi prin alte tehnici. Restabilirea nechirurgicală a fluxului coronarian poate fi efectuată prin tromboliză intracoronariană sau sistemică, prin angioplastie coronariană transluminală sau prin tehnici fibroscopice cu laser. Au fost publicate primele trialuri clinice, cu rezultate foarte promiţătoare, ceea ce permite să se poată afirma că a fost atinsă etapa terapiei radicale a necrozei acute de miocard.

De la deceniul precedent, deceniul al 9-lea a preluat metodele de explorare neinvazivă a circulaţiei coronariene şi a funcţiei miocardice, pe care le-a extins la nivel de masă. De asemenea, a perfecţionat terapia medicamentoasă în faza acută şi în faza de recuperare, confirmînd competitivitatea terapiei medicale cu cea a chirurgiei coronariene.

Problema cea mai importantă de la jumătatea acestui deceniu apare stabilirea riguroasă a indicaţiilor reperfuziei nechirurgicale sau chirurgicale, cu corolarul său perfecţionarea acelei variante tehnice cu potenţial maxim de aplicaţie în masă.

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea dintre factorii de risc coronarieni recunoscuți și în infarctul de miocard este regăsită în continuare în marile studii epidemiologice, permise de extinderea tehnicii computerizate în cercetarea medicală. Nu apare nici în prezent dominantă, la nivelul întregii populații, influența unuia dintre acești factori.

Infarctul miocardic la tineri

În ultimii ani, s-a conturat ideea că infarctul miocardic la tineri cunoaște o patogenie particulară, diferită de cea a vîrstelor medii și înaintate. Numeroase studii clinice confirmă faptul că femeile tinere cu infarct au, în peste 50% din cazuri, coronare normale angiografic (Bashour ș.a. ; Engel ș.a. ; Wei ș.a.). Majoritatea acestora foloseau anticoncepționale. Se presupune că hiperestrogenismul și eventual fumatul (factor de risc aproape constant prezent) ar stimula excesul de tromboxan A_2, cu binecunoscutul său rol vasoconstrictor și stimulator al agregării plachetare. În cazul acesta, ar predomina predispoziția la spasm coronarian, fiind descris chiar un *status* psihosomatic emotiv și asocierea acestor fenomene vasospastice la femeile tinere cu infarct (Bashour ș.a.). La bărbații tineri, asocierea cu factorii de risc recunoscuți este mult mai evidentă, iar cazurile cu coronare indemne mai rare. O observație interesantă asupra unui tablou coronarografic considerat de autori specific pentru boala de coronare mici a fost descrisă de Trevi ș.a. La 10 bolnavi cu test de efort pozitiv, dintre care 5 au dezvoltat infarct netransmural, ei au observat pat coronarian indemn morfologic, dar cu o viteză de spălare a substanței de contrast mult mai redusă față de normal, ceea ce implică obstrucție distală în zona vasculară aflată sub limita de rezoluție a coronarografiei de contrast.

Infarctul miocardic la tineri are extrem de rar fenomene premonitorii, inclusiv angină pectorală. Prognosticul este mai bun ca la restul populației, cu excepția indivizilor care asociază mai mult de 3 farctori de risc clasici. Deși incidența generală a bolii coronariene aterosclerotice are tendință de scădere în unele țări, infarctul miocardic la tineri pare constant în creștere, chiar și în aceste zone, ceea ce poate constitui un argument în plus în favoarea patogeniei sale predominant neaterosclerotice (Roskamm 1981).

Infarctul de miocard : tromboză sau spasm ?

Inițial, rolul trombozei a fost absolutizat prin negarea spasmului : coronarele sclerozate și cu calcificări nu ar mai fi capabile de vasomotricitate. În ultimii ani însă, vizualizarea spasmului coronarian în laboratoarele de cateterism a devenit un fenomen obișnuit. Problema patogenică de rezolvat este de mai mult timp formulată : în ce măsură spasmul coronarian completează consecințele ischemice ale unei tromboze incomplete sau este el însuși capabil să inducă tromboză secundară?

Rolul decisiv al trombozei în generarea IMA este confirmat de apariția recentă a studiilor de repermeabilizare coronariană prin fibrinoliză locală sau generală. Atunci cînd condițiile tehnice și indicațiile de

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de risc și patogenia infarctului de miocard

Asocierea dintre factorii de risc coronarieni recunoscuți și în infarctul de miocard este regăsită în continuare în marile studii epidemiologice, permise de extinderea tehnicii computerizate în cercetarea medicală. Nu apare nici în prezent dominantă, la nivelul întregii populații, influența unuia dintre acești factori.

Infarctul miocardic la tineri

În ultimii ani, s-a conturat ideea că infarctul miocardic la tineri cunoaște o patogenie particulară, diferită de cea a vîrstelor medii și înaintate. Numeroase studii clinice confirmă faptul că femeile tinere cu infarct au, în peste 50% din cazuri, coronare normale angiografic (Bashour ș.a. ; Engel ș.a. ; Wei ș.a.). Majoritatea acestora foloseau anticoncepționale. Se presupune că hiperestrogenismul și eventual fumatul (factor de risc aproape constant prezent) ar stimula excesul de tromboxan A_2, cu binecunoscutul său rol vasoconstrictor și stimulator al agregării plachetare. În cazul acesta, ar predomina predispoziția la spasm coronarian, fiind descris chiar un *status* psihosomatic emotiv și asocierea acestor fenomene vasospastice la femeile tinere cu infarct (Bashour ș.a.). La bărbații tineri, asocierea cu factorii de risc recunoscuți este mult mai evidentă, iar cazurile cu coronare indemne mai rare. O observație interesantă asupra unui tablou coronarografic considerat de autori specific pentru boala de coronare mici a fost descrisă de Trevi ș.a. La 10 bolnavi cu test de efort pozitiv, dintre care 5 au dezvoltat infarct netransmural, ei au observat pat coronarian indemn morfologic, dar cu o viteză de spălare a substanței de contrast mult mai redusă față de normal, ceea ce implică obstrucție distală în zona vasculară aflată sub limita de rezoluție a coronarografiei de contrast.

Infarctul miocardic la tineri are extrem de rar fenomene premonitorii, inclusiv angină pectorală. Prognosticul este mai bun ca la restul populației, cu excepția indivizilor care asociază mai mult de 3 farctori de risc clasici. Deși incidența generală a bolii coronariene aterosclerotice are tendință de scădere în unele țări, infarctul miocardic la tineri pare constant în creștere, chiar și în aceste zone, ceea ce poate constitui un argument în plus în favoarea patogeniei sale predominant neaterosclerotice (Roskamm 1981).

Infarctul de miocard : tromboză sau spasm ?

Inițial, rolul trombozei a fost absolutizat prin negarea spasmului : coronarele sclerozate și cu calcificări nu ar mai fi capabile de vasomotricitate. În ultimii ani însă, vizualizarea spasmului coronarian în laboratoarele de cateterism a devenit un fenomen obișnuit. Problema patogenică de rezolvat este de mai mult timp formulată : în ce măsură spasmul coronarian completează consecințele ischemice ale unei tromboze incomplete sau este el însuși capabil să inducă tromboză secundară?

Rolul decisiv al trombozei în generarea IMA este confirmat de apariția recentă a studiilor de repermeabilizare coronariană prin fibrinoliză locală sau generală. Atunci cînd condițiile tehnice și indicațiile de

Scanned with OKEN Scanner

recanalizare sînt respectate, majoritatea autorilor obţin reperfuzie eficientă cu evitarea infarctului la aproximativ trei sferturi din cazuri. De aici rezultă că o proporţie similară de infarcte poate fi considerată ca fiind generate printr-un mecanism trombotic. Restul de un sfert din bolnavi constituie probabil un grup polimorf din punct de vedere patogenic. Faptul că la o bună parte din aceştia spasmul poate fi considerat responsabil de instalarea necrozei acute este sugerat şi de unele observaţii clinice şi experimentale din ultimii ani :

— variaţiile rapide şi spectaculoase ale axului segmentului *ST* în perioada de debut a IM nu pot fi explicate decît prin existenţa unei leziuni electrice transmurale, indusă prin mecanisme vasoactive (Biagini ş.a., 1983) ;

— este insistent remarcată similitudinea electrocardiografică (ECG) şi clinică dintre angina spastică de tip Prinzmetal şi infarctul miocardic la debut (Cipriano ş.a., 1983). Studii experimentale au demonstrat clar că episoadele ischemice repetate, întrerupte de reperfuzii complete de cîteva zeci de minute, au totuşi efect de sumaţie, generînd necroză miocardică ;

— s-a demonstrat în mod repetat prin cateterism, că în primele zile după infarct, la aceeaşi proporţie din bolnavi (25%) există stare hiperreactivă motorie coronariană atît pe coronara afectată, cît şi pe cele indemne (Bertrand ş.a., 1983).

Implicarea plachetelor în geneza IMA aduce argumente în favoarea ambelor mecanisme : se ştie că agregarea plachetară eliberează tromboxanul A_2, cea mai puternică substanţă vasoconstrictivă cunoscută. Existenţa unui *status* hiperreactiv plachetar la coronarieni fusese observată de mai mult timp, dar se punea problema dacă aceasta este o consecinţă a leziunilor vasculare aterosclerotice trombogene sau, din contră, este el însuşi generator de tromboză. Răspunsul pare a fi indirect şi rezultă din utilizarea clinică a noii generaţii de medicamente antiplachetare selective, care inhibă exclusiv tromboxansintetaza. Se ştie că aspirina, dipiridamolul şi celelalte antiagregante din prima generaţie acţionează la un nivel inferior al ciclooxigenazei, inhibînd concomitent atît sinteza de tromboxan A_2, trombogen şi vasoconstrictor, cît şi pe cea de prostaciclină — vasodilatatoare şi antiagregantă. Este de presupus că inhibarea selectivă a tromboxansintetazei ar putea avea un beneficiu clinic real în caz că tromboxanul ar fi într-adevăr implicat în patogenia manifestărilor ischemice coronariene Studii pilot cu medicamente ca ticlopidina (Fox, 1982) sau dazoxibenul (Thaulow ş.a., 1984) au confirmat atît efectul antianginos, cît şi scăderea producţiei de lactat în sinusul coronarian la indivizi cu boală ischemică activă.

În consecinţă, stadiul actual al cunoştinţelor permite să afirmăm că există două modalităţi principale de producere a IMA. La o primă categorie de bolnavi, cu leziuni coronariene aterosclerotice obstructive evidente, tromboza plachetară joacă rolul principal. Totuşi, spasmul coronarian concomitent, generat de substanţele vasoactive eliberate în procesul de agregare, poate constitui elementul decisiv de completare a fenomenului ischemic. La a doua categorie principală de bolnavi, cu coronare indemne, ischemia acută ar putea fi generată de spasm,

Scanned with OKEN Scanner

dar rolul substanţelor vasoactive plachetare pare improbabil şi trebuie implicate alte amine vasoconstrictive netrombocitare sau eventual stimularea alfa-simpatică, neconfirmată pînă în prezent. Există şi infarcte miocardice produse prin alte mecanisme, ca de exemplu boala de coronare mici, anomalii metabolice miocardice, infarctul embolic etc., dar proporţia acestora este mult mai mciă decît a primelor două categorii menţionate.

Conceptul miocardului şocat ("stunned myocardium")

Problema duratei de menţinere a viabilităţii miocardului supus unei ischemii prelungite a devenit din ce în ce mai importantă, pe măsura perfecţionării tehnicii de reperfuzie coronariană. A apărut necesară reconsiderarea *marker*-ilor acceptaţi ai lipsei de viabilitate.

Tradiţional, un miocard este considerat pierdut din punct de vedere funcţional în prezenţa undelor *Q* electrocardiografice sau în condiţiile persistenţei akineziei angiografice, chiar sub influenţa nitroglicerinei intracoronariene.

Observaţii disparate, dar cumulate în timp, care infirmau aceste criterii larg acceptate, au condus la apariţia unui concept nou : *"stunned myocardium"* — ce ar putea fi tradus prin miocard „şocat", „ameţit", „paralizat". Termenul a fost introdus de Braunwald şi Kloner în 1982, referindu-se la disfuncţia prelungită a miocardului supus unei ischemii acute, sistată însă înainte de definitivarea necrozei. Experimental, s-a constatat că după o ischemie de cca 15 min., miocardul este viabil, dar rezervele sale de ATP se refac de-abia după aproape 7 zile. În perioada imediat următoare ischemiei, miocardul este incapabil de activitate, chiar în condiţii de flux menţinut permanent în limite normale. Stimularea excesivă, de exemplu cu dopamină, produce, totuşi, răspuns contractil (Ellis ş.a., 1984). De aceea, ireversibilitatea akineziei la nitroglicerină nu mai poate fi considerată patognomonică pentru necroză şi un alt test, de exemplu la dopamină, ar putea să îi ia locul în practica clinică.

Se acumulează, de asemenea, oservaţiile care certifică apariţia undei *Q* în caz de miocard reversibil ischemiat (Chava, 1983 ; Bashour ş.a., 1983 ; Baterman ş.a., 1983). Aceste grupuri de autori demonstrează, în cazurile descrise, absenţa altor situaţii cunoscute ca generatotare de pseudounde de necroză. Ele au dispărut după cîteva ore de la episodul ischemic şi au fost urmate de recuperare funcţională completă. Angiografic, coronarele au fost libere.

Conceptul de miocard şocat permite, astfel, explicarea unor situaţii clinice relativ frecvente, în care există insuficienţă acută de pompă, în contextul clinic şi electrocardiografic de necroză acută, dar infarctul miocardic nu poate fi ulterior confirmat. Acelaşi concept, invită la circumspecţie în declararea lipsei de viabilitate a unei zone miocardice, atunci cînd se pune problema posibilităţii de reperfuzie coronariană.

Ischemiile miocardice scurte, dar repetate, ar putea să ascundă, sub masca unei dureri prelungite, cu inerţie mecanică şi electrică, un

Scanned with OKEN Scanner

miocard „şocat" viabil şi recuperabil prin reperfuzie. Acelaşi concept explică şi reversibilitatea parţială a disfuncţiei de pompă, prezentă în primele ore de la instalarea unei necroze acute confirmate. Recuperarea apare odată cu restaurarea proprietăţilor mecanice ale zonei de miocard „şocat" de la periferia zonei de necroză.

Rezultă, implicit, că este necesară menţinerea unei atitudini „agresive" în tratamentul şocului cardiogen, în speranţa existenţei unui procent important de bolnavi recuperabili, în cazul depăşirii fazei acute.

Apariţia conceptului de miocard şocat invită la definirea unor criterii practice de recunoaştere a viabilităţii miocardice, care să permită utilizarea raţională a acestei deosebite arme terapeutice, care este reperfuzia miocardică nechirurgicală.

Diagnosticul clinic şi paraclinic al IMA

Trepiedul obişnuit al diagnosticului pozitiv al IMA (clinic, electrocardiografic şi enzimatic) a fost completat recent cu metode auxiliare de confirmare a prezenţei necrozei (diversele tipuri de scintigrame, rezonanţa magnetică nucleară, angiografia de substracţie etc.). Datorită complexităţii tehnice, ele nu au căpătat, deocamdată, caracter de rutină, dar îşi găsesc locul în majoritatea trialurilor care îşi propun reperfuzia miocardului, cu salvarea miocardului ischemic. Acest lucru este posibil deoarece noile metode permit cantificarea miocardului la risc şi evidenţierea *intra-vitam* a viabilităţii tisulare.

Al doilea impact al noilor tehnici este preluat din deceniul trecut şi se referă la evaluarea neinvazivă a funcţiei miocardice prin mijloace radioizotopice, ultrasonice etc. Extinderea şi perfecţionarea acestor metode a devenit necesară deoarece, pe de o parte funcţia miocardică restantă constituie indicatorul prognostic cel mai valoros după infarct, iar pe de altă parte constituie un parametru de monitorizat în timpul programului de recuperare a bolnavului coronarian.

Corelaţii clinicofuncţionale. Clasele hemodinamice în IMA

Din punct de vedere practic, binecunoscuta clasificare clinică a claselor funcţionale în IMA, dată de Killip şi Kimball, a intrat în limbajul medical de rutină. Studii riguroase efectuate asupra bolnavilor monitorizaţi hemodinamic invaziv (sondă cu balonaş şi integrator de debit) au arătat că sensibilitatea şi specificitatea semnelor clinice ating valoarea de aproximativ 70%. Cu alte cuvinte, cam trei sferturi din bolnavi sînt corect încadraţi prin mijloace clinice şi, în consecinţă, pot beneficia de o terapie adecvată (Sheel ş.a., 1982).

Cu toate acestea, cateterismul la pat cu sondă Swan-Ganz a atras atenţia asupra unei subcategorii hemodinamice extrem de importante, care nu este individualizată în clasificarea Killip, dar care beneficiază de o atitudine practică cu totul particulară pentru infarctul de miocard : încărcarea de volum.

Împărţirea bolnavilor cu infarct în clase funcţionale hemodinamice, pe baza presiunii capilare pulmonare (PCP) şi a indexului cardiac

Scanned with OKEN Scanner

(IC), propusă inițial de Forrester ș.a. în 1976 și larg acceptată astăzi, este reprezentată în figura 22.

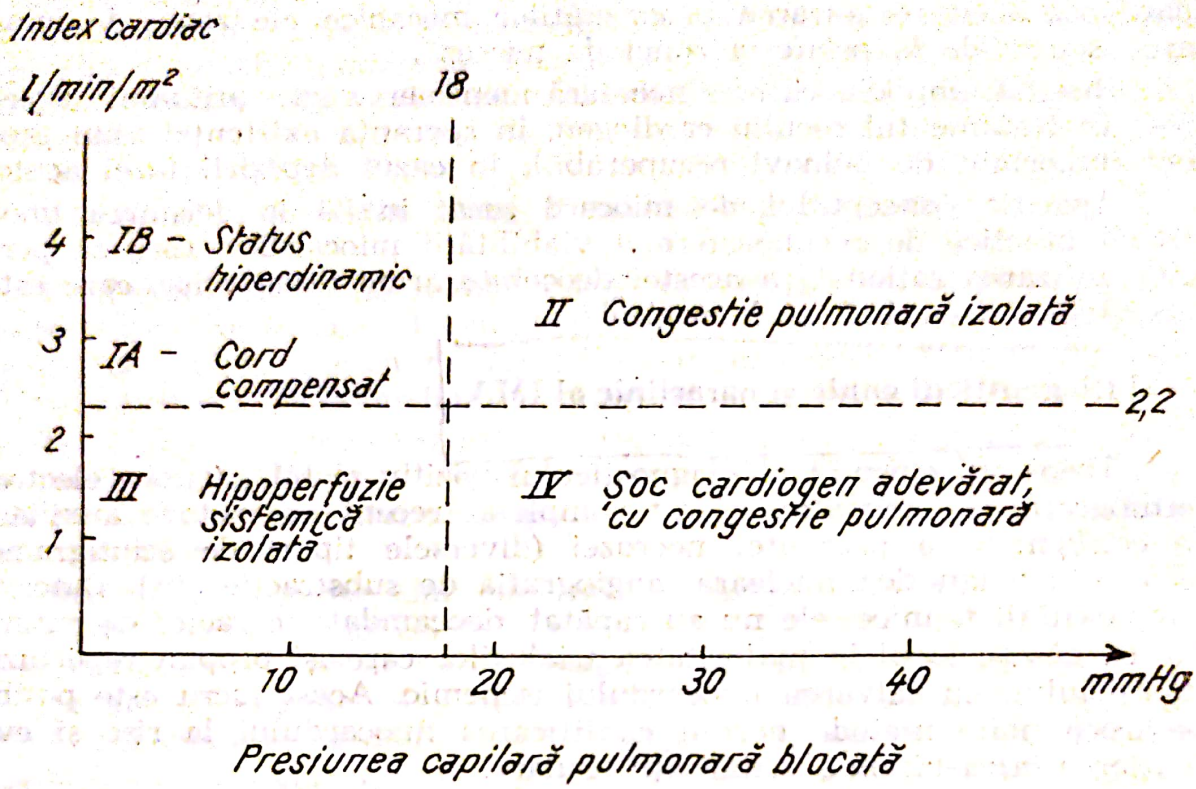


Fig. 22. — Clasele hemodinamice în infarctul miocardic acut (modificat după Forrester J. S. ș.a. — *New Engl. J. Med.*, 1976, *295*, 1 356).

În legătură cu clasificarea Forrester, trebuie făcute cîteva sublinieri.

Esențială pentru evoluția favorabilă este menținerea adecvată a debitului cardiac (clasele I și II). Bolnavii din cea de a II-a clasă reușesc aceasta pe baza sporirii presarcinii, cu stază pulmonară evidențiabilă hemodinamic și clinic. Clasa a II-a hemodinamică include, așadar, clasele II și III Killip, care, deși diferă oarecum între ele prin gravitate, se încadrează totuși în aceeași categorie prognostică, avînd și principii terapeutice similare (diuretice, vasodilatatoare, eventual, tonicardiace).

Bolnavii cu șoc cardiogen propriu-zis sînt, pentru Forrester, numai aceia care nu-și mențin debitul cardiac, deși au o umplere ventriculară excesivă (clasa IV hemodinamică). De regulă, acești bolnavi au funcție miocardică compromisă sau complicații mecanice severe (rupturi de sept, de pilieri etc.) și mijloacele terapeutice medicale sînt limitate.

Clasificarea hemodinamică diferențiază însă, în cadrul clasei a III-a, o categorie importantă de bolnavi care au sindrom de debit cardiac mic, mimînd șocul cardiogen propriu-zis, însă, spre deosebire de aceștia, au o umplere ventriculară normală sau chiar scăzută. În această clasă se încadrează două categorii de bolnavi : pe de o parte cei cu pierderi lichidiene exogene sau intravasculare (exces de diuretice, de Mialgin sau

Scanned with OKEN Scanner

de nitriți la bolnavii aflați inițial în clasa I hemodinamică sau vărsături abundente, transpirații profuze); pe de altă parte, în aceeași clasă se încadrează majoritatea bolnavilor cu hipotensiune și infarct masiv de ventricul drept; insuficiența acută ventriculară dreaptă realizează o spectaculoasă stază venoasă, concomitent cu lipsa acută de umplere pulmonară și, implicit, de ventricul stîng. Principiul terapeutic comun pentru toți bolnavii clasei a III-a este de supraîncărcare de volum, folosind inclusiv înlocuitori macromoleculari de plasmă. Afirmația este valabilă chiar și pentru infarctul de ventricul drept, în care supraîncărcarea de volum are rolul de a forța trecerea prin cavitățile drepte în vederea asigurării unei umpleri acceptabile pentru cavitatea care asigură de fapt debitul sistemic, adică ventriculul stîng.

Avînd în vedere coeficientul respectiv de exagerare, merită menționată totuși afirmația că în infarctul de ventricul drept putem ajunge la situația de a umple cordul stîng datorită masei gravitaționale a lichidului din flaconul de perfuzie, care folosește caviățile drepte infarctate doar ca pe niște conducte fără rol contractil.

Prognosticul acestei clase funcționale este infinit mai bun decît al șocului propriu-zis (clasa a IV-a) și se consideră în prezent că trialul supraîncărcării de volum merită de încercat de fiecare dată cînd există șoc cardiogen fără supraîncărcare pulmonară evidentă.

Trebuie să remarcăm faptul că această clasificare hemodinamică are un corespondent clinic bine definit, deoarece se bazează, de fapt, pe recunoașterea semnelor de debit mic (clasele III, IV) și de stază pulmonară (clasele II, IV). S-a constatat că discordanțele clinicohemodinamice nu sînt mai mari decît în cazul clasificării Killip, în schimb avantajele conceptuale și practice ale clasificării funcționale hemodinamice în IMA sînt indiscutabile.

Valoarea acestor categorii hemodinamice a condus la diferite încercări de a le recunoaște cu ajutorul metodelor moderne de explorare neinvazivă. Un exemplu este constituit de studiul lui Nadar și colab., care delimitează cele patru clase funcționale cu ajutorul ecocardiografiei unidimensionale. Semnele de debit cardiac normal sau scăzut, ca și cele de încărcare normală sau crescută a atriului stîng au fost cantificate pe baza amplitudinii și duratei excursiei valvei mitrale în protodiastolă (fig. 23). Avînd în vedere reproductibilitatea măsurătorilor ecografice asupra valvei mitrale, această evaluare hemodinamică ar putea căpăta valoare pentru unitățile coronariene dotate cu ecocardiograf.

Observații electrocardiografice în infarct

Într-un domeniu care se apropie de un secol de existență, cum este cel al electrocardiografiei, continuă să apară studii care încearcă să rezolve probleme aflate în discuție uneori de zeci de ani. O astfel de problemă este constituită de prezența subdenivelărilor *ST* patologice în derivațiile anterioare în timpul IMA inferior. Dilema este: boală coronară pe artera descendentă anterioară, demascată prin obturarea sursei de irigație colaterală sau modificări *ST* reciproce (în oglindă)?

Răspunsul tinde să se apropie de prima variantă. Pichler ș.a. (1983) identifică la majoritatea acestor bolnavi modificări de cinetică anteroseptală la angiografie radioizotopică cu tehneţiu. Jennings ș.a. (1983), comparînd prognosticul bolnavilor cu infarct inferior (primul

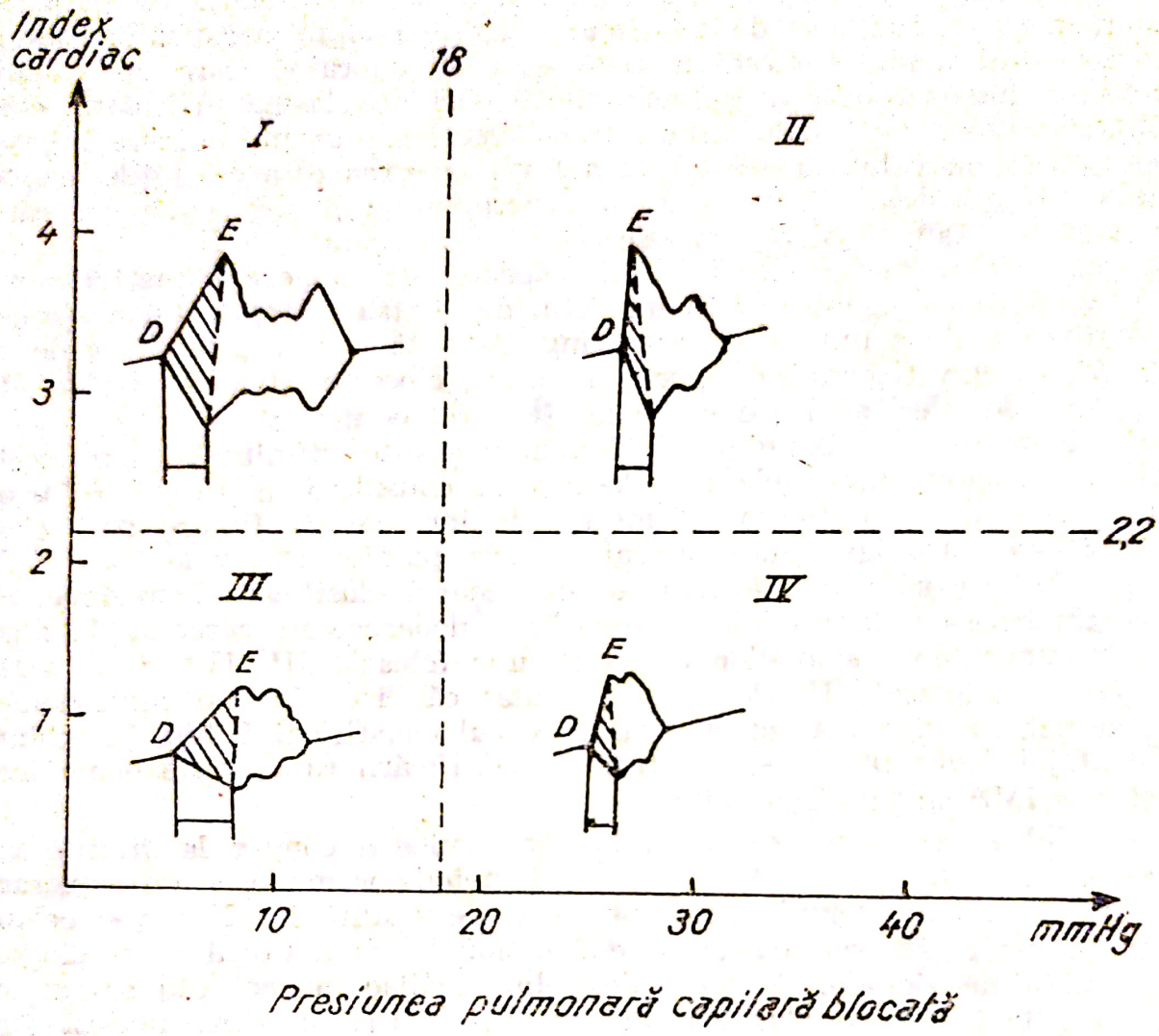


Fig. 23. — Aspectul ecocardiografic al valvei mitrale în fiecare din clasele funcţionale hemodinamice din infarctul miocardic acut (modificat după Nador F. ș.a., *Amer. Heart J.*, 1984, *108*, 38).

O presiune capilară pulmonară (PCP) crescută (clasele II și IV) este caracterizată prin interval DE mult scurtat (DE = 103,09 — 2,17 x PCP). Un index cardiac (debit-bătaie) scăzut (III și IV) este caracterizat printr-un raport arie DE/interval DE scăzut (debit-bătaie = 0,15 x DE + 161,97 x arie DE/interval DE — 1,67, unde DE = msec., iar arie DE/interval DE = dm^2/sec).

episod coronarian major), cu sau fără modificări *ST* anterioare, constată că aproape un sfert din bolnavii cu leziune electrică au avut fibrilaţie ventriculară (faţă de 3% la lotul martor) și încă un sfert din bolnavii primului grup au dezvoltat în primele luni după externare un infarct anterior sau edem pulmonar acut, faţă de o zecime la lotul martor.

Există însă, în continuare, și studii care par a susţine celălalt punct de vedere, considerînd modificările *ST* anterioare drept o simplă

Scanned with OKEN Scanner

anomalie ECG fără semnificație clinică. Wasserman ș.a. (1983) constată o mortalitate similară (10%) la două loturi cu peste 100 bolnavi cu infarct miocardic inferior și avînd sau nu modificări *ST* pe teritoriul anterior. Ei fac observația că amplitudinea subdenivelării anterioare a fost direct proporțională cu amplitudinea supradenivelării *ST* inferioare, ceea ce ar fi un argument în favoarea teoriei reciproce.

Problemele de rezolvat în continuare sînt : de ce ar exista unii bolnavi cu modificări *ST* în oglindă și alții nu ? ; există criterii ECG de diferențiere a subdenivelărilor *ST* în oglindă de subdenivelările *ST* leționale ? ; există factori perturbatori ai acestor relații, cum ar fi patologia pericardică asociată ?

În ce privește subdenivelările *ST* laterale în infarctul inferior, studii coronarografice recente (Roubin ș.a., 1984 ; 84 bolnavi cateterizați), confirmă ideea că nu putem aprecia numai pe criterii ECG dacă este vorba despre o particularitate de irigație, cu dominanța aceleiași coronare atît pe peretele inferior, cît și pe cel lateral, sau dacă bolnavul are o irigație normală, cu dublă origine, dar circumflexa este stenozată și obstruarea coronarei drepte (care determină necroză inferioară) demască suferința ischemică laterală prin abolirea irigației colaterale. Același punct de vedere este susținut și de Fux ș.a., pe 134 bolnavi cateterizați (1982), care conchid că imaginile electrice tipice necroză — leziune — ischemie în derivațiile D_3, aVF, D_2, nu pot identifica sediul obstrucției ca fiind pe circumflexă sau pe coronara dreaptă.

Continuă discuțiile asupra sensibilității și specificității criteriilor acceptate de necroză în recunoașterea infarctului miocardic verificat necroptic. Concluziile nu sînt optimiste ; Uusitupa, ș.a. (1983), analizînd criteriile codului Minnesota privind unda *Q* patologică (cod 1.1, 1.1—2, 1.1—3), constată o sensibilitate extrem de redusă, în medie 49%, care nu poate fi compensată prin specificitatea de peste 90%. Tocmai de aceea, alte grupuri încearcă redefinirea criteriilor de diagnostic pozitiv al IMA (Gillum ș.a., 1984), dar necesitatea de a clasifica toate situațiile duce la criterii prea numeroase pentru a fi utile în practica clinică, ele folosind numai băncilor de date computerizate. În legătură cu lipsa de sensibilitate a criteriilor ECG de recunoaștere a evenimentelor coronariene majore, remarcăm observațiile extrem de interesante ale lui Feldman ș.a. asupra a 8 bolnavi cu spasm coronarian dovedit coronarografic, care în timpul crizelor ischemice simptomatice și cu afectare mecanică asociată (creșterea PTDVS), nu au dezvoltat nici un criteriu ECG de leziune sau de ischemie. Explicațiile fenomenului nu au putut fi date pentru fiecare din bolnavi dar, la unii dintre ei, spasmul avea o dublă localizare sau afectarea stenozantă de bază era situată pe teritorii coronariene reciproce, ceea ce ar implica anularea gradientului electric prin ischemie globală. O altă capcană ECG este constituită de normalizarea paradoxală a undei *T* patologice în urma unui nou episod ischemic (Haïat, 1983).

Aspectul opus, cel al lipsei de specificitate a ECG, rezultă din relatarea tot mai frecventă a cazurilor de bolnavi cu „miocard șocat" (*stunned myocardium*) ; la aceștia, unda *Q* patologică din timpul episodului ischemic acut dispare după cîteva ore, concomitent cu lipsa oricărui criteriu enzimatic sau angiografic de necroză (Bashour ș.a.,

1983; Bateman ş.a., 1983; Chava, 1983). Aceste observaţii şi altele similare nu pun în discuţie valoarea incontestabilă a ECG în practica clinică a cardiopatiei ischemice, ci nuanţează numai atitudinea noastră critică.

O dezvoltare remarcabilă a metodei ECG pentru IMA este constituită de posibilitatea monitorizării computerizate continue a vectorilor *QRS* şi *ST* în timpul instalării necrozei acute. Vectocardiograma scalară Frank este înregistrată permanent la bolnavul aflat în unitatea de terapie intensivă coronariană, iar diferenţele în timp dintre orientarea vectorilor *QRS* şi *ST* sînt sesizate extrem extrem de simplu, prin prelucrarea automată a imaginii ECG pe calculator. Sederholm ş.a., 1983, constată un paralelism remarcabil între aceste modificări şi curba enzimatică (CK). Metoda ECG a putut chiar decela la o progresie în trepte a necrozei la peste o treime din bolnavi şi a recunoscut, de asemenea, existenţa extensiei necrozei la majoritatea bolnavilor care au prezentat acest eveniment pe criterii enzimatice. În cazul existenţei dotării tehnice adecvate, această metodă devine extrem de simplă şi, datorită preciziei sale, începe să fie considerată în practică drept metoda de referinţă, alături de curba enzimatică, în monitorizarea progresiei necrozei în infarctul acut.

Evaluarea biochimică a necrozei miocardice

Determinarea seriată a valorilor creatinfosfokinazei (CK) serice în IMA a intrat în practica clinică curentă. În ultimii ani, izoenzima MB a acesteia, cunoscută pentru specificitatea ei, a devenit la fel de sensibilă ca şi enzima globală şi determinarea CK totale nu mai reprezintă nici un avantaj faţă de determinarea CK-MB.

Au apărut şi studii de confirmare a fidelităţii metodei curbei CK-MB în determinarea întinderii necrozei miocardice (fidelitatea curbei CK era recunoscută). Hackel ş.a. 1984, au găsit un coeficient de corelaţie $r = 0{,}87$, între curba cumulată de CK-MB şi întinderea necrozei estimată anatomopatologic, la 25 de bolnavi decedaţi. Se poate considera în prezent că estimarea enzimatică a întinderii necrozei a trecut proba timpului şi este o metodă simplă, reproductibilă şi precisă de studiu. Ea constituie metodă de referinţă în domeniu, nici una dintre metodele mai noi neegalîndu-i precizia în raport cu simplitatea tehnicii.

Încercările de a utiliza drept reactivi alte subenzime ale CK, cum ar fi subenzimele MM-3-CK şi MM-1-CK (Morelli ş.a., 1983), nu par să aducă avantaje asupra variantei clasice.

O alternativă mai sensibilă, dar mai puţin specifică pentru diagnosticul pozitiv cantitativ al necrozei miocardice este constituit de determinarea mioglobinei (Mb) serice.

Studiile cele mai recente confirmă faptul că apariţia serică a mioglobinei este mult mai precoce decît a CK sau CK-MB. Grenadier ş.a. (1983) constată niveluri patologice ale mioglobinei serice la 1,5 ore de la debutul infarctului, deci cu 3 ore înainte de pozitivarea CK sau CK-MB. Rezultate asemănătoare găsesc Drexel ş.a. (1983), la care mioglobina se pozitivează la 2,5 ore, faţă de 4,5 şi 5,5 ore pentru CK, respectiv CK-MB. În plus, curba Mb prezintă vîrfuri multiple, considerate

Scanned with OKEN Scanner

mai sensibile decît eventualele accidente mai estompate de pe curba CK-MB, în evidențierea evoluției în trepte a necrozei și decelarea eventualelor extensii. Singurul dezavantaj al Mb este constituit de lipsa ei relativă de specificitate, orice leziune musculară striată dînd valori pozitive. Din experiența noastră însă, bazată pe urmărirea a peste 400 de bolnavi (Radu ș.a., 1983), numai injecțiile intramusculare de peste 5 ml și conținînd substanțe cu caracter iritant (penicilină, antiinflamatoare), produc vîrfuri de Mb suficient de importante pentru a se confunda cu vîrfurile suplimentare date de extensia necrozei miocardice. A fost folosită pentru măsurarea mioglobinemiei, metoda imunologică a inhibiției hemaglutinării pasive, care a dovedit o sensibilitate acceptabilă, prezentînd în plus față de radioimunodozare, avantajul prețului de cost mult mai redus și disponibilității permanente a reactivului, alături de posibilitatea de a putea fi efectuată într-un laborator cu dotare tehnică redusă (laborator de urgență).

Alte enzime, cum ar fi alfa-hidroxibutildehidrogenaza, deși s-au dovedit capabile, de asemenea, de a estima întinderea necrozei (Van der Saarse ș.a., 1984) nu au nici un avantaj față de CK-MB sau mioglobină.

Evaluarea biochimică a prezenței și a întinderii necrozei continuă să fie considerată componenta cea mai importantă a trialului fundamental de diagnostic al infarctului acut de miocard.

Diagnosticul „in vivo" al miocardului necrozat

Mijloacele tehnice sofisticate, introduse în activitatea clinică în ultimii ani, au permis evidențierea *intra-vitam* a prezenței și întinderii necrozei miocardice.

Ecografia bidimensională (2DE) și-a lărgit sfera de aplicație prin folosirea substanțelor de contrast ecografice. Se pot folosi soluții de microvezicule de polizaharide (Biamino ș.a., 1984), substanțe de contrast iodate amestecate cu ser fiziologic (West ș.a., 1984), soluție 0,3% de H_2O_2 (Armstrong ș.a., 1983) etc.

Injectarea intracoronariană sau în rădăcina aortei a agentului de contrast ecografic conduce la vizualizarea angiografică a miocardului și delimitarea precisă a zonei de necroză, în care substanța de contrast nu pătrunde.

Folosirea substracției computerizate a imaginilor a permis corelații excelente ale necrozei estimate ecografic față de necroza cercetată histologic (West ș.a., 1984). Corelația a fost mai bună decît estimarea indirectă a întinderii necrozei prin analiza cineticii segmentare sau îngroșării sistolice a peretelui, determinate tot prin ecografie 2DE de contrast.

Angiografia radioizotopică computerizată a dezvoltat pentru vizualizarea necrozei miocardice două variante tehnice : tomografia scintigramelor miocardice clasice cu taliu 201 și tomografia cu emisie de pozitroni. Prima variantă tehnică poate fi aplicată prin adaptarea unor dispozitive tomografice la actualele generații de camere de scintilație. Studiile experimentale pe cîini au demonstrat corelații foarte bune între întinderea necrozei estimată prin tomografia scintigramei cu taliu și

Scanned with OKEN Scanner

examenul anatomopatologic : r=0,88 (Caldwell ș.a., 1984) și chiar r=0,93 (Sluatskaj ș.a., 1983).

Studiile *in vivo* au folosit comparația cu CK-MB, cu corelații bune (Tamaki ș.a., 1982).

Un avantaj științific incontestabil este oferit de tomografia computerizată cu emisie de pozitroni. Incluzînd radioizotopii în diversele substanțe cunoscute ca avînd rol în metabolismul miocardic, se obține o „scintigramă metabolică", ce permite vizualizarea necrozei, precum și a ischemiei. Folosirea metodei a permis progrese remarcabile în înțelegerea intimității procesului ischemic miocardic. Dezavantajul major al metodei constă în faptul că acești radioizotopi necesită condiții speciale de precauție, emițînd radiații penetrante, iar instalațiile sînt costisitoare. Totuși, primele studii clinice au fost publicate, Blilladello ș.a. (1983) și Marshall ș.a. (1983), demonstrînd posibilitatea reală a vizualizării, la bolnavii cu infarct, a zonei necrotice și a zonei ischemice perinecrotice cu potențial de viabilitate.

Tomografia computerizată cu raze X a început, din ce în ce mai des, să fie utilizată în studiul cordului, pe măsură ce durata expunerii, la noile generații de aparate, este mai scurtă. Un studiu recent pe 103 bolnavi cu infarct (Masuda ș.a., 1984), a arătat posibilitatea evidențierii, prin această metodă, atît a zonei propriu-zise de necroză, cît și a modificărilor morfologice adiacente și a altor complicații, cum ar fi anevrismul ventricular, tromboza intraventriculară și altele.

Monitorizarea metabolismului miocardic cu ajutorul laserului a fost recent introdusă (Renault ș.a., 1984), ca o modalitate nouă și promițătoare de explorare a mecanismelor fiziopatologice din ischemia miocardică. Un fibroscop cu laser este introdus în ventriculul drept și, printr-o iluminare a țesutului cardiac subendocardic, induce un răspuns fluorescent al NADH tisular. Fotocaptatorul transmite emisia la microcalculatorul capabil să furnizeze informații privind gradul de activitate al NADH și, implicit, al metabolismului tisular.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este o tehnică recentă și de mare viitor în explorarea morfofuncțională *in vivo* a țesuturilor. Așa cum este cunoscut, principiul acestei tehnici se bazează pe diferențele dintre timpii de relaxare magnetică a diverselor componente tisulare specifice, supuse unui cîmp magnetic variabil, de mare intensitate. Aceasta permite localizarea spațială a fiecărui țesut cu o rezoluție comparabilă cu cea a tomografiei computerizate cu raze X. În plus față de aceasta, RMN recunoaște, cu precizie, diferențele biochimice dintre regiuni ale aceluiași țesut, aflate în condiții metabolice diferite.

În domeniul IMA, elementul biochimic esențial care permite diferențierea dintre țesutul necrozat, cel ischemic și cel sănătos, este constituit de fosfații macroergici și, în special, de ATP. În acest mod, s-a reușit vizualizarea experimentală a zonelor necrotice, care apar ca imagini luminoase și omogene, față de zonele miocardice normale, mai întunecate și de zonele ischemice cu caracter intermediar (Kaufman ș.a., 1983 ; Wesbey ș.a., 1984).

O observație interesantă din acest punct de vedere este relatată de ultimul colectiv care a ligaturat artera descendentă anterioară la

Scanned with OKEN Scanner

7 câini și, după obținerea imaginilor de RMN, animalele au fost sacrificate în vederea confirmării histologice. Unul din câini a prezentat, în urma ligaturii, imagine RMN fără aspect de necroză, interpretată inițial drept o limită a metodei în recunoașterea morții tisulare. Examenul histologic nu a reușit însă să pună în evidență țesut necrozat, probabil datorită unei circulații colaterale eficiente.

În plus față de aceste performanțe, RMN poate vizualiza concomitent modificările morfologice macroscopice, cum ar fi subțierea peretelui în zona cicatriceală, formarea anevrismului ventricular, prezența trombilor murali etc. Pentru aceasta se folosește RMN biplană cu sincronizarea ECG (Higgins ș.a., 1984). Metoda este în faza de pionierat și este previzibilă o dezvoltare multilaterală a acesteia atît în sensul sporirii rezoluției imaginii, cu vizualizarea consecutivă a lumenului coronar, a plăcilor de aterom etc., cît și în sensul folosirii unor substanțe de contrast cu proprietăți paramagnetice și valorificarea proprietăților magnetice ale altor grupări biochimice tisulare, ceea ce va permite studiul diverselor intervenții pe metabolismul miocardic (Osbakken ș.a., 1984).

În concluzie, diversele variante tehnice recente permit vizualizarea zonei necrotice și a zonei miocardice la risc, primele studii pe om fiind de pe acum efectuate. Astfel de investigații nu erau posibile pînă în acest deceniu. Pentru moment, limitarea este dată de faptul că metodele sînt laborioase, costisitoare și nu pot fi aplicate la bolnavii din unitatea de terapie intensivă coronariană.

Explorarea neinvazivă a funcției miocardice și a circulației coronariene în infarctul miocardic acut

Mijloacele de studiere neinvazivă a performanței ventriculare și a perfuziei miocardice au fost introduse în practica clinică în deceniul trecut, iar ultimii cinci ani au confirmat valoarea incontestabilă a acestor metode, care tind să-și apropie performanțele de precizia metodelor invazive. În plus, noi variante tehnice completează pe cele existente.

Ecocardiografia bidimensională (2DE) este modalitatea ultrasonică cea mai des utilizată în continuare în cardiopatia ischemică, datorită posibilității sale de apreciere globală a funcției ventriculare.

Un studiu interesant al lui Horowitz și Morgenroth (1982), certifică faptul că 2DE poate furniza informații de un real interes prognostic în faza acută a IM. Stabilind un scor propriu de gravitate în funcție de cinetica segmentară și de unii parametri de performanță, cei doi autori au demonstrat că un scor egal sau mai mare de 8 a avut o sensibilitate de 85% și o specificitate de 83%, privind dezvoltarea unor complicații mecanice și electrice majore. Puncte de vedere asemănătoare apar și în alte studii, ca, de exemplu, ale lui Kan ș.a. (1984) și Loh ș.a. (1982). Ultimii recunosc, cu o sensibilitate de 83% și o specificitate de 100%, infarctele acute netransmurale, folosind analiza ecografică 2D calitativă.

O aplicație interesantă și recentă a tehnicii ultrasonice a apărut în domeniul chirurgiei coronariene ; Sahn ș.a. (1982) folosesc detectoare

Scanned with OKEN Scanner

ultrasonice de înaltă frecvență (9 MHz), cu care localizează cu precizie sediul stenozelor coronariene, cu o corelație r=0,91, față de localizarea reală intraoperatorie.

Tehnicile radioizotopice computerizate au devenit explorări de rutină pentru bolnavii coronarieni, în special în faza de convalescență, cînd pot fi deplasați în laboratorul de izotopi. Unitățile mai dotate folosesc însă și camere de scintilație mobile, cu performanțe tehnice aproape similare. Hirsowitz ș.a. (1984) au combinat informația furnizată de angiografia radioizotopică cu tehneţiu și scintigrafia miocardică cu taliu, identificînd grupele de bolnavi la care s-a produs o recuperare funcțională semnificativă a irigației miocardice și a performanței ventriculare în urma intervențiilor de reperfuzie coronariană. Au fost făcute progrese în identificarea scintigrafică a infarctului de ventricul drept atît cu tehneţiu (Legrand ș.a., 1982), cît și cu taliu (Brown ș.a., 1982). Laboratoarele mai dotate au demonstrat superioritatea tomografiei radioizotopice asupra scintigramelor și angiogramelor radioizotopice planare (Corbett ș.a., 1984).

În prezent, tehnicile radioizotopice și-au consolidat poziția de metode extrem de precise și reproductibile de determinare angiografică neinvazivă a performanței ventriculare globale și segmentare, neputînd fi încă egalate de alte metode. În domeniul scintigrafic, ele sînt însă limitate de rezoluția mai slabă a camerelor de scintilație.

Tehnicile computerizate cu raze X, au pătruns de-abia în acest deceniu în domeniul cardiologiei, datorită dificultăților suplimentare în generarea imaginilor conferite de motilitatea cardiacă.

Aparatele actuale, care compun imaginile cu o viteză superioară, au putut fi sincronizate ECG și, astfel, se pot construi imagini în orice moment ales al ciclului cardiac.

Angiocardiografia digitală de substracție constă în injectarea intravenoasă periferică a unui bolus de substanță de contrast și reconstruirea în dinamică a cineticii intracavitare cu o precizie de sub 1 mm, specifică tehnicilor radiologice. O'Connor ș.a. (1984), Spiller ș.a. (1984) obțin prin această tehnică adevărate angiocardiografii de contrast, aproape similare calitativ cu cele obținute prin cateterism ceea ce a permis studierea precisă a performanței ventriculare globale și regionale. Ultimul colectiv a reușit chiar să folosească tehnica în timpul probei de efort efectuată în vederea evaluării bolnavilor supuși unei angioplastii coronariene transluminale, dovedind eficiența incontestabilă a metodei pentru ameliorarea performanței miocardice.

Un progres remarcabil în domeniu a fost comunicat recent de Block ș.a. (1984), care au reușit reconstrucția spațială tridimensională computerizată a sistemului coronarian, obținută după injectarea intraaortică a substanței de contrast. În acest fel, o unică injectare cu localizare nespecifică a permis identificarea tuturor obstacolelor fixate în coronarele animalului de experiență. Această tehnică ar putea simplifica, în mod radical, în viitor, metodologia investigației coronariene prin cateterism.

Scanned with OKEN Scanner

Există unele aspecte particulare în evoluția infarctului de miocard, a căror importanță a început să fie discutată abia în ultimii ani. În diagnosticul pozitiv sînt implicate și unele tehnici moderne de investigație.

Infarctul de ventricul drept (VD). Importanța acestei localizări particulare a necrozei miocardice constă în faptul că el poate genera șoc cardiogen cu potențial reversibil, cu condiția utilizării unor modalități terapeutice specifice. Diagnosticul ECG se bazează pe înregistrarea complexelor din derivațiile precordiale drepte, pe care, majoritatea autorilor, le consideră ca necesare de rutină în monitorizarea bolnavilor cu IM inferior. Morgera ș.a. (1984) consideră că un aspect rS este prezent la 100% din invidizi în derivația V_3R și în peste 90% din cazuri în derivația V_4R. În acest context, apariția unor unde *QS* sau a unor supradenivelări *ST* în aceste derivații ar avea o specificitate de 100% pentru necroza de ventricul drept, în sensul că nici o altă situație patologică nu ar genera o astfel de imagine ECG. Alți autori (Klein ș.a., 1983) dau o specificitate mult mai redusă pentru derivația V_4R (cca 80%). Pentru majoritatea autorilor sensibilitatea ECG este de numai aproximativ 80%, deci cca 1/5 din infarctele de VD nu modifică semnificativ precordialele drepte (Klein, 1983 ; Morgera ș.a., 1984). De aici necesitatea unor mijloace suplimentare de investigații. Unii autori consideră eco 2D de un real folos, identificarea tulburărilor de cinetică a pereților VD fiind suficient de sensibilă (Jugdutt ș.a., 1984 ; Vannucci ș.a., 1983). Ultimul grup de cercetători folosește, concomitent, monitorizarea hemodinamică și consideră că un raport dintre presiunile telediastolice în VD și VS, peste 0,65 ar fi specific pentru infarctul de VD. Se pare că, în afara ECG, tehnicile radioizotopice sînt cele mai utile în acest domeniu. Atît scintigrafia miocardică cu tehnețiu (Legrand ș.a., 1983), cît și scintigrafia cu taliu (Hirsowitz ș.a., 1984 ; Brown ș.a., 1984) și angiografia cu tehnețiu (Bertrand ș.a., 1984), dau imagini caracteristice pentru prezența necrozei, pentru lipsa locală de perfuzie, respectiv pentru afectarea semnificativă a performanței ventriculare drepte.

Importanța coafectării drepte în IMA este subliniată și de observațiile lui Weiss ș.a. (1984) care atrag atenția asupra faptului că, atunci cînd există dominanță de irigare prin circumflexă, tromboza de coronară dreaptă nu duce decît la necrozarea strictă a VD, fără nici un fel de afectare ventriculară stîngă. Această entitate se poate manifesta prin tulburări severe de ritm sau prin insuficiență cardiacă dreaptă acută „sine materia", de unde și necesitatea unui diagnostic clinic și paraclinic corespunzător.

Tromboza intraventriculară este o complicație reconsiderată tot mai mult în prezent în infarctul de miocard, odată cu dezvoltarea tehnicilor neinvazive de diagnostic precoce. Pentru majoritatea autorilor eco 2D este o metodă cu o sensibilitate și specificitate de peste 80% în diagnosticul pozitiv al complicației (Visser ș.a., 1983 ; Starling ș.a., 1983 ; Sivaram ș.a., 1984 ; Weinreich ș.a., 1984 ; Funke ș.a., 1984).

Se confirmă o frecvență generală de aproximativ 20% a trombozei intraventriculare în IMA, în peste trei sferturi din cazuri locali-

Scanned with OKEN Scanner

zarea fiind apicală, în rest anteroseptală, numai la 2—4% din bolnavi ea grefîndu-se pe peretele posterior. Nu există criterii ecografice recunoscute pentru identificarea trombilor emboligeni, dar se consideră că anticoagularea, chiar dacă nu previne întotdeauna apariţia trombilor, a prevenit aproape constant mobilizarea acestora. Alternativele diagnostice sînt constituite de scintigramele cu plachete marcate cu indiu-111 sau cu fibrinogen marcat. Sensibilitatea acestora pare uşor superioară metodei ecografice, în schimb ultima poate fi aplicată mai uşor la patul bolnavului.

Reamintim că angiografia digitală de substracţie şi RMN vizualizează, de asemenea, cu precizie extremă, trombii intracardiaci, dar ele pot fi, în prezent, aplicate numai după mobilizarea bolnavilor.

În concluzie, diagnosticul clinic şi paraclinic în infarct se axează, în ultimul deceniu, pe impactul mijloacelor tehnice neinvazive în explorarea precisă anatomică şi funcţională a miocardului afectat. Tehnicile cele mai noi, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni, RMN sau unele tehnici cu laser, permit chiar monitorizarea metabolică a procesului ischemic, diferenţiind clar necroza ireversibilă de zonele recuperabile. Pînă în prezent, ele nu pot fi însă utilizate decît în laboratoare specializate. În replică, metodele ECG şi enzimatice ocupă, în continuare, un spaţiu important în publicaţiile recente şi un loc de referinţă în diagnosticul pozitiv al infarctului acut. Cantificarea enzimatică a necrozei constituie, şi în prezent, metoda cea mai utilizată în monitorizarea eficienţei tehnicilor de reperfuzie.

Complicaţii şi indicatori de prognostic în faza acută a infarctului de miocard

Întinderea necrozei şi insuficienţa de pompă ca indicatori prognostici

Faptul că infarctul miocardic complicat are un prognostic rezervat şi că severitatea infarctului este direct proporţională cu întinderea necrozei au rămas afirmaţii necontestate de cele mai sofisticate aparate de analiză statistică folosite în studiile ultimilor ani (Madsen ş.a., 1984). Confruntările anatomopatologice cele mai competente (Cabin şi Roberts, 1982) confirmă faptul că speranţa de viaţă după infarct se corelează cu dimensiunile cicatricei şi cu prezenţa insuficienţei cardiace, aceste variabile fiind, însă, interdependente.

Infarctul miocandic netransmural constituie, însă, un subiect de controversă. La sfîrşitul deceniului trecut, se afirma că prognosticul acestuia este la fel de grav ca al celui transmural, necroza subendocardică fiind martorul unei boli coronariene multiple. Studii mai recente infirmă, în aparenţă, acest punct de vedere. Krone ş.a. (1983) urmăresc de aproape cinci ani un număr de aproape 600 de bolnavi cu IM şi constată că prognosticul celor care nu au dezvoltat undă Q este mult mai bun decît al celor cu infarct transmural (de exemplu, supravieţuirea primilor a fost de 96,8% după primii 2 ani !). Freifeld ş.a. (1983) emit ipoteza că patogenia infarctului miocardic subendocardic este diferită de a celui transmural, bazîndu-se pe un studiu morfologic care

Scanned with OKEN Scanner

arată o prezență mai redusă a trombilor obstructivi în prima categorie, ca și prezența mai frecventă la aceștia, a semnelor morfologice de reperfuzie. Nicod ș.a. (1984) observă că bolnavii cu infarct netransmural, ca prim accident coronarian major, au un prognostic mai bun față de martorii care au ca prim infarct o necroză transmurală. Situația se inversează atunci cînd există infarcte în antecedente, în sensul că bolnavii care au noul infarct cu localizare netransmurală au un prognostic mai grav.

În consecință, localizarea subendocardică a infarctului trebuie judecată diferențiat din punct de vedere prognostic, simpla distribuție transmurală sau netransmurală a necrozei nefiind suficientă pentru aprecierea evolutivității bolii coronariene.

Insuficiența de pompă din IMA este considerată, în continuare, indicatorul prognostic cel mai valoros, atît în faza acută, cît și în cea de recuperare.

Metodele ecografice (2D) și radioizotopice sînt utilizate precoce pentru decelarea disfuncției de pompă, în vederea alegerii variantei optime terapeutice, ținînd seama de agresivitatea metodelor medicamentoase moderne de prezervare a miocardului ischemic. Totuși, Wackers ș.a. (1982) au urmărit, prin angiografia radioizotopică, fracția de ejecție a VS la intervale de 2, 4 și 24 de ore de la admiterea în unitatea de terapie coronariană, remarcînd variații spontane ale performanței ventriculare în plus și în minus (între o creștere de 32% și o scădere de 14%). Acest fenomen s-ar putea datora trombolizei spontane, spasmului, dezvoltării spontane a circulației colaterale sau nivelurilor diferite ale stimulării simpatice la fiecare din momentele respective. De aceea, absolutizarea valorii fracției de ejecție ca indicator prognostic în primele ore după infarct poate oferi, uneori, false informații.

Observații interesante au fost făcute asupra anumitor categorii de bolnavi cu *insuficiență acută de pompă*. Există cazuri în care indivizi cu IMA au edem pulmonar acut la internare, dar ulterior, clinic și uneori hemodinamic, ei realizează recuperare aproape integrală a funcției ventriculare. Cu toate acestea, Warnowicz ș.a. (1983) arată că mortalitatea lor la 9 luni a fost extrem de ridicată (25—30%), similară cu a bolnavilor cu edem pulmonar acut și funcție ventriculară persistent deteriorată. În ambele grupuri, jumătate din bolnavi au dezvoltat, în același interval, un nou eveniment coronarian major. Rezultă că edemul pulmonar acut (EPA) inaugural demască o boală coronariană multiplă și prezervarea funcției miocardice după episodul coronarian acut indică de urgență cateterism cardiac și *by-pass*, singura intervenție ce poate asigura un prognostic favorabil în această situație.

Bolnavii cu EPA și funcție constant deteriorată nu beneficiază însă de această alternativă terapeutică.

O altă subcategorie interesantă de bolnavi cu insuficiență acută de pompă este identificată de Grande ș.a. (1983) printre bolnavii cu șoc *cardiogen propriu-zis* (adică nu cu șoc prin hipovolemie relativă sau prin infarct de VD). O parte din acești bolnavi au demonstrat *post-mortem* infarcte subendocardice cu întindere redusă, concomitent cu prezența unei boli coronariene triple. Această categorie se pretează

la o terapie inițială de susținere dintre cele mai agresive, deoarece pot beneficia de actualele mijloace moderne de reperfuzie.

O altă observație interesantă este cea a lui Jaffe ș.a. (1984), care, urmărind 526 de bolnavi cu IMA, dintre care 100 diabetici, constată o incidență dublă a insuficienței cardiace la bolnavii cu diabet, deși celelalte date privind extensia infarctului erau mai modeste decît la bolnavii fără diabet. În explicarea disfuncției de pompă mai severe la diabetici, au fost implicate cardiomiopatia diabetică sau distribuția multiplă a leziunilor arteriale.

În consecință, se poate afirma că studiile ultimilor ani au confirmat legătura dintre întinderea necrozei și disfuncția de pompă din infarctul de miocard și au consacrat valoarea lor prognostică incontestabilă. Cu toate acestea, există situații particulare în care insuficiența de pompă este martora unei boli coronariene multiple, dar fără constituirea completă a necrozei și acești bolnavi trebuie recunoscuți din vreme și tratați în vederea aplicării mijloacelor de reperfuzie miocardică chirurgicală sau nechirurgicală.

Tulburările de ritm și de conducere din infarct ca indicatori prognostici

Aritmiile ventriculare periculoase au putut fi tratate eficient încă din deceniul trecut, ceea ce a dus la reducerea considerabilă a mortalității la bolnavii internați în unitățile de terapie intensivă. Valoarea lor predictivă, în calitate de factori de prognostic independenți a fost adeseori, contestată. Totuși, Bigger ș.a. (1984) găsesc că, dacă o fracție de ejecție sub 30% a constituit cel mai fidel indicator prognostic pe termen scurt, în schimb, aritmiile ventriculare periculoase au valoare predictivă mai bună privind mortalitatea la 2 ani (studiu pe 766 bolnavi).

La o concluzie similară ajung și Dewhorst ș.a. (1984), care constată că bolnavii cu fibrilație ventriculară primară (definită ca apărînd în primele 24 de ore de la debutul IMA, în afara șocului și insuficienței cardiace) au, în timp, risc crescut de moarte subită față de lotul martor. Grande și Pedersen (1984) sînt și mai categorici, afirmînd că aritmiile ventriculare periculoase sînt proporționale cu întinderea necrozei și, în consecință, au semnificație prognostică nefavorabilă atît pe termen scurt, cît și mediu.

În încercarea de a diferenția și alți factori de gravitate în aritmii, în afara celor recunoscuți, Thanavaro ș.a. (1983) au remarcat faptul că atît extrasistolele ventriculare precoce (interval de cuplare sub 400 msec.), cît și cele tardive (interval de cuplare peste 600 msec.), au semnificație prognostică nefavorabilă (studiu pe 289 bolnavi monitorizați Holter și urmăriți un an după IMA). Ei consideră benigne numai extrasistolele ventriculare monofocale cu interval de cuplare mediu (400—600 msec.).

Bolnavii cu tulburări de conducere intraventriculară și atrioventriculare au, în general, un prognostic rezervat în IMA, în bună parte deoarece anomaliile electrice sînt, în acest caz, martorele unei necroze extinse. Hamby ș.a. (1983), studiind 55 de bolnavi cu bloc major de ramură stîngă, în raport cu un lot martor dar similar ca întindere

Scanned with OKEN Scanner

a necrozei, constată, totuși, o proporție triplă a bolnavilor cu insuficiență cardiacă în rîndul celor cu tulburare de conducere. Rezultă că BRS major este un martor de boală coronariană multiplă, cu prognostic rezervat. Într-un studiu pe 606 bolnavi, Hollander ș.a. (1983) constată că în IMA asociat cu BRS major, dar și cu bloc bifascicular, care au fost precedente necrozei, inserția de *pace-maker* profilactic apare obligatorie.

În infarctul inferior, Sclarowsky ș.a. (1984) deosebesc un grup de bolnavi cu bloc atrioventricular de grad înalt apărut în primele zeci de minute de la debut (cînd unda *Q* nu este încă prezentă), la care prognosticul este grav, spre deosebire de martorii cu bloc apărut după această perioadă, care se comportă favorabil, așa cum era cunoscut, în general, despre bolnavii cu infarct inferior și bloc.

Un indicator prognostic, reconsiderat în ultimii ani, este intervalul *QT* corectat *(QTc)* în faza acută a infarctului. În prezent, se acceptă, în unanimitate, că bolnavii cu *QTc* prelungit au mare risc de moarte subită, independent de funcția lor de pompă și de prezența sau absența altor aritmii (Ahuve ș.a., 1984). De aici, obligativitatea tratamentului antiaritmic profilactic.

În general, se poate afirma că ultimii ani nu au adus schimbări importante privind valoarea prognostică a diverșilor parametri ai fazei acute din infarctul de miocard. Au fost perfecționate metodele neinvazive de evaluare a performanței ventriculare, care constituie, în continuare, indicatorul prognostic cel mai valoros pe termen scurt și de durată. Totuși, în cadrul bolnavilor cu fracție de ejecție redusă, se încearcă identificarea celor cu potențial ridicat de recuperare, în cazul în care beneficiază de intervenții agresive de reperfuzie. De asemenea, sînt reconsiderate unele tulburări de ritm și de conducere care pot avea valoare prognostică independentă de performanța ventriculară (de exemplu, ESV tardive sau intervalul *QTc* prelungit) și care constituie indicații de tratament antiaritmic profilactic atît pe termen scurt, cît și de durată.

Alte evenimente secundare după infarctul de miocard. Mobilizare și externare precoce, gesturi lipsite de risc ?

Putem considera drept evenimente secundare mai importante după infarct (în afara aritmiilor și a insuficienței de pompă) expansiunea, rupturile, angina precoce și extensia necrozei.

Expansiunea infarctului este definită drept o reașezare macroscopică a structurilor ventriculare, în urma formării unei cicatrice postnecrotice subțiri și cu proprietăți mecanice neadecvate. Acest fenomen, care se poate produce insidios sau, dimpotrivă, brutal și cu insuficiență de pompă consecutivă, este responsabil de dilatarea cardiacă stîngă postinfarct în mult mai mare măsură decît adaptarea ventriculară compensatorie prin dilatație (Erlebacher ș.a., 1984).

La accentuarea acestui fenomen, care conduce la formarea unui anevrism cronic, pot contribui diversele intervenții medicamentoase din faza acută a necrozei. Au fost implicați prednisonul, ibuprofenul și, în mod special, indometacinul, analizat într-un experiment riguros recent

Scanned with OKEN Scanner

publicat de echipa lui Braunwald (Hammerman ş.a., 1984). Ei constată că, după tratamentul cu indometacin în doze medii şi mari (pînă la 2 mg/kilocorp), cicatricea postinfarct la o săptămînă este semnificativ mai redusă ca la lotul martor, iar expansiunea cu anevrism este mult mai frecventă. Mecanismul de acţiune este prin inhibarea prostaciclinei, care reduce edemul periinfarct şi împiedică accesul leucocitelor spre zona de inflamaţie. Deşi, în mod normal, zona infarctată este mai groasă, reducerea edemului şi inflamaţiei prin indometacin au dus la subţierea netă a cicatricei la animalele tratate. Formarea elementelor de colagen, care începe la cîteva zile de la debut, a fost similară cu a lotului martor, dar se consideră că depunerea colagenului într-o matrice cicatriceală subţiată prin reducerea edemului a condus, în final, la o cicatrice cu proprietăţi mecanice deficitare.

Consideraţii deosebit de interesante asupra akineziei şi diskineziei precoce în infarct, definite drept anevrism ventricular funcţional, sînt publicate recent de Meizlich ş.a. (1984). Ei urmăresc 51 de bolnavi cu IMA anterior prin angiografie radioizotopică computerizată şi constată prezenţa anomaliei la 18 din aceştia (35%). Bolnavii cu anevrism au avut o fracţie de ejecţie redusă, dar similară ca valoare cu cea a grupului martor. Cu toate acestea, din totalitatea deceselor înregistrate la un an, 79% au provenit din grupul bolnavilor cu diskinezie precoce, majoritatea fiind decese subite. La un singur bolnav anevrismul funcţional a dispărut în timp. Nici un anevrism cronic nu s-a dezvoltat la bolnavii care nu au avut iniţial diskinezie. Se conchide că apariţia precoce a anevrismului funcţional constituie un indicator prognostic nefavorabil, independent de valoarea FE ventriculare şi cu semnificaţie mult mai severă. În schimb, bolnavii cu FE scăzută, dar fără anevrism funcţional, au un prognostic favorabil.

Rupturile de miocard, cu localizare diversă, beneficiază, în prezent, de intervenţiile eroice de susţinere mecanică (de exemplu, contrapulsaţia aortică) şi, ulterior, dacă se reuşeşte intervenţia chirurgicală, prognosticul lor de durată este favorabil. Coma-Canella ş.a. (1983), Balakumaran ş.a. (1984) şi alte grupuri încep să publice cazuri de rupturi subacute de perete ventricular liber, cu hemopericard şi tamponadă, care trăiesc la cîteva luni după intervenţia chirurgicală, majoritatea fiind asimptomatici.

Angina precoce după infarct este considerată drept sindrom coronarian intermediar şi beneficiază de tratament medicamentos agresiv şi, în caz de insucces, de tehnici de reperfuzie chirurgicale şi nechirurgicale.

Extensia necrozei merită o atenţie deosebită, datorită faptului că ea se produce la bolnavul spitalizat şi care poate, deci, beneficia de toate facilităţile reperfuziei, în cazul în care diagnosticul este corect şi prompt.

Frecvenţa cu care apare extensia infarctului este, probabil, mult mai mare decît se considera pînă în deceniul trecut. Buda ş.a. (1983) determină seriat CK-MB la 103 bolnavi pînă în ziua externării (iniţial 6 probe, apoi minimum 3 probe zilnic) şi constată prezenţa incontestabilă a unui vîrf suplimentar enzimatic la 31% din bolnavi. Atît exa-

Scanned with OKEN Scanner

menul clinic, cît și cel ECG, au avut sensibilitate și specificitate mediocre în decelarea extensiei.

Și alți autori, folosind aceeași metodă enzimatică, au găsit, de asemenea, frecvență ridicată de apariție a extensiei (23% — Rothkopf ș.a., 1979), iar Hutchins și Bulkley (1978) regăsesc, la autopsie, prezența extensiei la 17% din decedați. Momentul de apariție a necrozei a fost, în medie, între 5,9 și 7 zile. Prognosticul bolnavilor cu extensie a fost mult mai grav. Nu a existat nici un indicator clinic sau paraclinic care să deceleze riscul crescut al evenimentului.

În acest context, dacă circa un sfert din bolnavii cu IMA fac, în mod normal, extensie și nu se poate anticipa categoria la risc, se pune în mod foarte serios problema oportunității mobilizării precoce după infarct. Deși aparate statistice sofisticate tind să arate că jumătate din bolnavii cu IMA ar putea fi nu numai mobilizați, dar chiar externați fără risc semnificativ după cinci zile de la debut (!) (Madsen ș.a., 1983), nu s-au publicat, pînă în prezent, studii substanțiale privind prognosticul pe termen lung al bolnavilor mobilizați precoce, care să poată demonstra eventuala inocuitate a acestei atitudini.

Un alt contraargument experimental interesant este descris de Kloner ș.a. (1983), care, la animalele supuse unui efort zilnic moderat, începînd din a 7-a zi de la infarct, constată o subțiere impresionantă a cicatricei postnecrotice față de lotul martor.

În concluzie, evenimentele secundare după infarct (în afara aritmiilor și a insuficienței de pompă) constituie complicații redutabile, relativ frecvente și cu valoare prognostică independentă. Deoarece ele apar în cursul spitalizării, diagnosticul lor curent permite aplicarea promptă a măsurilor moderne de reperfuzie și prezervare a miocardului ischemic, cu ameliorarea prognosticului. Demonstrarea apariției extensiei necrozei la circa un sfert din bolnavii cu IMA, în medie la 5—7 zile de la debutul infarctului și imposibilitatea prevederii categoriilor de bolnavi la risc pun foarte serios in discuție oportunitatea mobilizării precoce după infarctul de miocard.

Restabilirea fluxului coronarian prin mijloace farmacologice și mecanice

Generalități. Farmacocinetica agenților trombolitici

În istoria tratamentului infarctului miocardic acut, liza trombului coronarian reprezintă cea de a doua mare etapă terapeutică, și, probabil, cea mai importantă pînă în prezent. Primul succes important fusese obținut acum aproximativ un sfert de secol, odată cu înființarea unităților de terapie intensivă coronariană. În cadrul unei metodologii riguroase și mereu mai perfecționată de monitorizare clinică, electrică, biochimică și hemodinamică, unitățile coronariene au permis tratamentul eficient al aritmiilor periculoase, ceea ce a redus semnificativ mortalitatea în faza acută. Ulterior, progresele terapeutice au fost mai lente. Tratamentul insuficienței de pompă nu a putut influența prognosticul pe termen lung. În a doua jumătate a deceniului trecut, s-a pus

speranța în protecția farmacologică a miocardului ischemic la risc, aflat la periferia zonei de necroză, dar nu s-au obținut rezultate concludente privind salvarea unei mase miocardice semnificative. În acest context, repermeabilizarea coronariană, chimică sau mecanică, își propune terapia radicală a infarctului acut, cu scopurile declarate de a împiedica complet necroza și a ameliora, astfel, spectaculos, prognosticul vital și funcțional.

Unele încercări de aplicații clinice ale reperfuziei sînt mai vechi. Streptokinaza a fost administrată intravenos încă de acum două decenii, dar primele rezultate nu au fost încurajatoare. Chirurgia coronariană de urgență, cu grefă safenă, a putut fi aplicată cu succes, în timp util, numai într-o minoritate de cazuri. În ultimii 1—2 ani ai deceniului trecut și în acest deceniu, terapeutica reperfuziei a cunoscut un progres impresionant, calitativ și cantitativ. Bazată pe o solidă bază teoretică și experimentală, ea are, în prezent, două direcții principale de acțiune : liza trombului coronarian prin mijloace farmacologice și recanalizarea vaselor prin mijloace fizico-mecanice. La acestea se adaugă o întreagă baterie de mijloace auxiliare privind liza eventualei componente coronare spastice și consolidarea rezultatelor, cu prevenirea retrombozării precoce și pe termen lung.

Aplicarea cu succes a recanalizării prin tromboliză presupune acceptarea conceptului patogenic după care necroza miocardică acută este, în principal, rezultatul formării unui tromb intracoronarian. Proporția bolnavilor la care tromboza este evenimentul dominant este încă discutată, fiind în jur de 80% pentru majoritatea autorilor, dar pentru unele grupuri, promotoare ale teoriei spasmului, ea nu depășește 50% (Davies, Chieschia și Masseri, 1984). Cifra reală este foarte importantă, în special pentru trialurile care utilizează agenți trombolitici administrați pe cale generală și care nu au posibilitatea verificării coronarografice prealabile. Într-o sinteză asupra mai multor studii publicate pînă în 1984, Laffei și Braunwald (1984) consideră că, în cazul infarctului transmural, tromboza este prezentă în proporție de 90%. În restul cazurilor ar fi prezente embolia sau hemoragia subintimală. Spasmul nu ar fi principalul generator de infarct miocardic decît într-o proporție mai mică de 5%. În schimb, infarctul netransmural cunoaște, cel mai adesea, o altă patogenie : el ar putea fi generat de o stenoză coronariană critică (fără tromboză), peste care se suprapune un dezechilibru acut, dar prelungit, între aportul de oxigen și necesitățile miocardice crescute. Proporția trombozei în infarctul subendocardic ar fi de numai 20—40%.

De aceea Laffel și Braunwald consideră drept candidați pentru tromboliză bolnavii care îndeplinesc criteriile :

a) debut al durerii sub 4—6 ore ;

b) prezența de supradenivelări *ST*, rezistente la tratament cu nitroglicerină (se exclude astfel rolul major al spasmului) ;

c) absența contraindicațiilor generale de tromboliză.

Ei nu recomandă aplicarea terapiei la bolnavi cu durere tipică, dar cu subdenivelări *ST*, cu unde *T* negative sau cu modificări evolutive nespecifice de *STT*. Prezența undelor Q recente contraindică, de principiu, intervenția, deși, recent, conceptul de „miocard șocat" arată

Scanned with OKEN Scanner

că, uneori, aceste pseudounde de necroză pot fi reversibile, mascînd un miocard încă viabil. De asemenea, este necesară precauție la bolnavii cu șoc cardiogen, care suportă greu intervenții agresive. La aceștia ar putea fi tentată terapia trombolitică pe cale generală.

Bolnavilor astfel selectați pentru tromboliza farmacologică li se poate administra un medicament fibrinolitic local, intracoronarian sau pe cale venoasă generală. Oricare din aceste droguri realizează tromboliza prin activarea sistemului fibrinolitic normal al organismului.

Fibrinoliza fiziologică se produce numai la locul de formare al trombului care conține fibrină. Endoteliul vascular adiacent eliberează proteaze — activatori tisulari ai fibrinolizei — care au aviditate de fibrină, de care se fixează. La rîndul lui, plasminogenul plasmatic, o beta-globulină sintetizată de ficat, are aviditate față de complexul fibrină-activator, de care se fixează necovalent. Activatorul transformă plasminogenul în plasmină, care, astfel, este generată numai la nivelul trombului și începe să realizeze tromboliza. În mod normal, un tromb conține cantități suficiente de plasminogen pentru a-și asigura în întregime disoluția, cu condiția existenței unei activări adecvate. Excesul de plasmină care pătrunde în circulație este neutralizat de o antiplasmină circulantă. Astfel, ea nu își poate realiza acțiunile fiziologice auxiliare, de liză a protrombinei, a factorilor V și VIII ai coagulării, care ar duce la o stare de hipocoagulabilitate sistemică. Principalele etape ale fibrinolizei spontane și testele de laborator prin care pot fi ele studiate sînt sintetizate în tabelul 18.

TABELUL 18

Monitorizarea biologică a trombolizei (modificat după Marder J. V., 1983)

Pas biochimic	*Test laborator*
1 Activare plasminogen circulant	Timp de liză a euglobulinei scurtat
2 Plasminogen → plasmină	Scădere plasminogen
3 Capacitate de neutralizare a plasminei depășite	Scăderea antiplasminei
	Creșterea complexelor plasmină-antiplasmină
4 Plasmină liberă	Fibrinogen scăzut
	Creșterea produșilor de degradare ai fibrinei
	Liza fibrinei mascate sau a substratului cromogen
5 *Status* hipocoagulabil	Teste de coagulare globală alterate

Efectele fibrinolizei spontane se manifestă, în cazul obstrucției coronariene, prin disoluția trombului în peste 50% din cazuri după primele 24 de ore (De Wood ș.a., 1980). Această tromboliză spontană este, însă, fără efect din punct de vedere funcțional, căci necroza este completă și nu se mai poate salva miocardul la risc. Ocazional, fibrinoliza spontană poate fi mult mai rapidă, situație în care se poate observa o recuperare neașteptată a funcției mecanice (Ong. ș.a., 1983), dar astfel de fenomene apar într-o minoritate de cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea medicamentoasă a fibrinolizei se poate realiza pe două căi principale: cea exogenă, prin activarea plasminogenului circulant sau calea endogenă, prin activarea plasminogenului legat de trombul intracoronarian (figura 24). Prin calea exogenă se produce plasmină sistemică, ce depăşeşte puterea neutralizantă a plasmei şi, astfel, prin liza factorilor coagulării se produce stare generală de hipocoagulabilitate. Prima modalitate se obţine cu ajutorul streptokinazei, stafilokinazei sau a urokinazei, iar cea de a doua cu ajutorul activatorilor tisulari naturali sau sintetici al complexului streptokinază acilată-plasmină sau al prourokinazei.

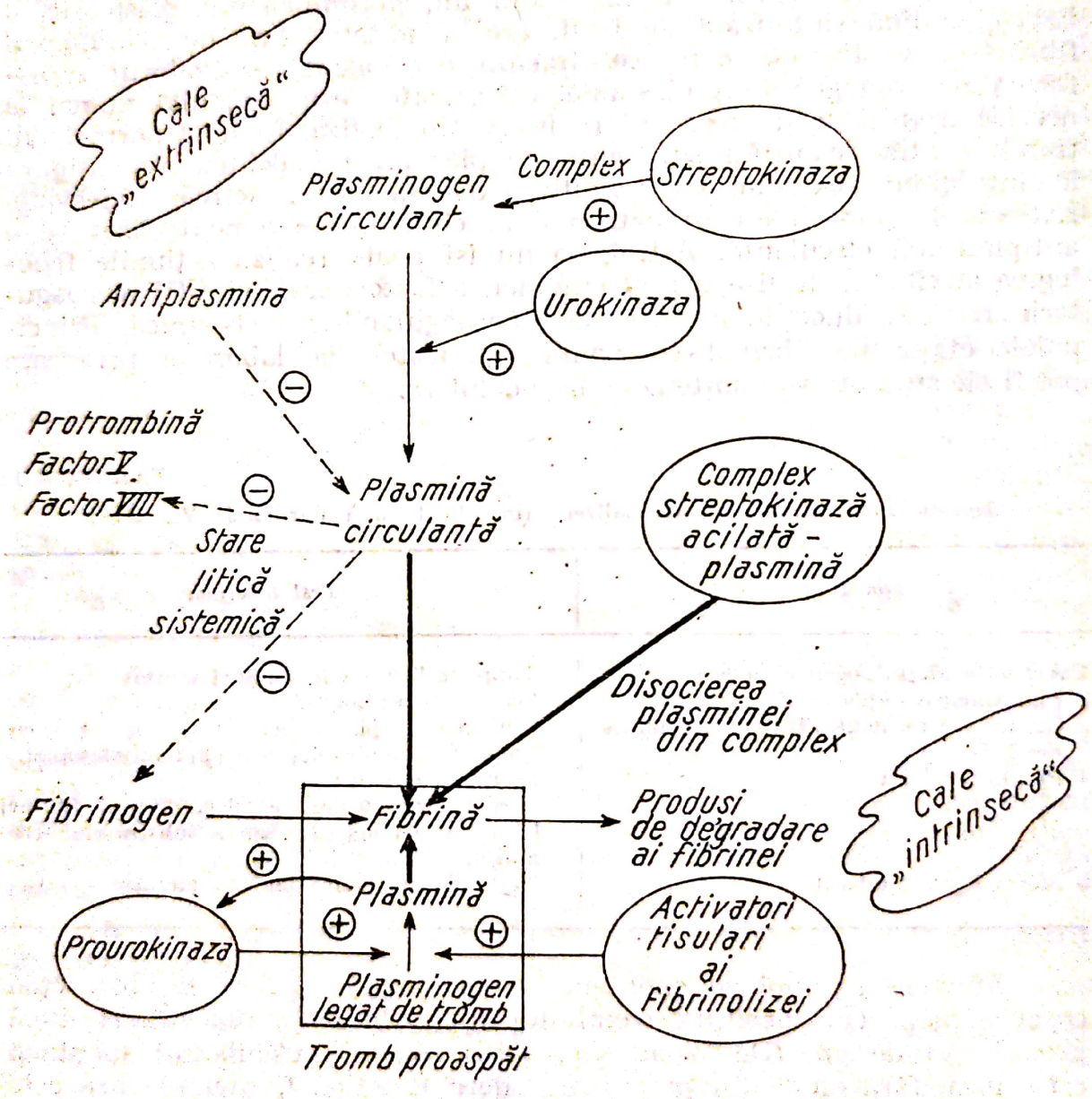


Fig. 24. — Mecanismele de acţiune ale principalelor medicamente fibrinolitice.
⊕ activare
⊖ inactivare
→ tromboliză

Scanned with OKEN Scanner

Streptokinaza (SK), o enzimă obținută din culturile de streptococi, a fost descrisă încă din 1933 de Tillet și Garner, iar Sherry, în 1957, a studiat acțiunea sa fibrinolitică la om și modul ei de producere. Streptokinaza activează exogen fibrinoliza, dar în mod indirect, deoarece reasău, catalizează conversia plasminogenului în plasmina circulantă. Plasmina este, în parte inactivată de antiplasmină, în parte se fixează pe trombii proaspeți, realizînd fibrinoliza, dar, pînă în momentul fixării, o parte reușește să lizeze mici factori ai coagulării, cu pericol succesiv de sîngerare (*status* litic). În același mod acționează și *stafilokinaza*, obținută din culturile de stafilococi.

Urokinaza, a treia activatoare exogenă cunoscută, este secretată de celulele tubulare renale umane și poate fi izolată din urină. Ea activează direct conversia plasminogenului la plasmină, care este urmată de celelalte fenomene enunțate la SK. Spre deosebire de aceasta, urokinaza nu este antigenică sau pirogenică, dar este mult mai scumpă.

Activatorii de tip tisular ai fibrinolizei folosiți, în prezent, în practica clinică au fost, prima dată, izolați de Collen ș.a. în 1982, dintr-o linie de cultură de celule melanomatoase. Deoarece izolarea este costisitoare, iar cantitatea de substanță obținută este mică, Pennica ș.a. (1983) au reușit să grefeze gena producătoare a activatorului pe o sușă de *E. coli*. Activatorul de tip tisular obținut astfel prin tehnici de recombinare genetică are proprietăți similare produsului original (dovedite inclusiv prin aplicații la om) și poate fi obținut în cantități mari.

Modul de acțiune este identic cu cel al activatorilor tisulari fiziologici, în sensul că ei realizează fibrinoliza prin activarea exclusivă a plasminogenului legat în tromb. Nu apare plasmină sistemică și deci nici *status* litic.

Complexul streptokinază acilată — plasmină este produs *in vitro* și, după injectare intravenoasă, se fixează preferențial de trombii proaspeți, plasmina fiind protejată de acțiunea antiplasminei circulante. După fixare, streptokinaza acilată se disociază progresiv, eliberînd treptat plasmină, care realizează tromboliza locală.

TABELUL 19

Modalități de acțiune a agenților fibrinolitici (modificat după Marder J. V., 1983)

	Activare plasminogen	*Specificitate pentru fibrină*	*Status litic plasmatic*	*Complicații (sîngerare)*
Urokinază	Direct	Nu	Da	Da
Streptokinază	Indirect	Nu	Da	Da
Activatori tisulari ai plasminogenului	Direct	Da	Doză excesivă	Neobișnuite
Streptokinază acetilată — plasmină	Direct	Da	Doză excesivă	Neobișnuite
Prourokinază	Direct	Da	Doză excesivă	Neobișnuite

Scanned with OKEN Scanner

Prourokinaza este un compus inactiv în circulație. Ajunsă în vecinătatea trombului, este activată de cantitățile minime de plasmină existente aici în mod normal. Rezultă urokinază, care activează direct plasminogenul, cu fibrinoliză locală consecutivă.

Unele proprietăți mai importante privind modul de acțiune al medicamentelor fibrinolitice sînt sintetizate în tabelul 19.

Dintre aceste substanțe, experiența clinică mai importantă a fost realizată cu primele trei. Trialurile efectuate permit acum primele concluzii asupra avantajelor și dezavantajelor fiecărei substanțe și a diverselor modalități tehnice de administrare.

Tromboliza intracoronariană

Această variantă tehnică de recanalizare presupune administrarea agenților trombolitici pe o sondă intracoronariană, într-un laborator de cateterism cardiac. Pînă în prezent s-au folosit streptokinaza și urokinaza, care au mare putere fibrinolitică, dar realizează hipocoagulare sistemică. Administrarea intracoronariană presupune, pe de o parte realizarea unei concentrații ridicate de substanță în vecinătatea trombului, iar pe de altă parte evită realizarea unui *status* litic general, cu riscul consecutiv de sîngerare.

Problemele principale care se pun în legătură cu tromboliza intracoronariană și care îi pot justifica eficiența sînt :

a) procentul de cazuri în care se obține recanalizarea ; măsura în care aceasta salvează miocardul de necroză ; în caz negativ, măsura în care întîrzie apariția necrozei, pentru a permite aplicarea cu succes a angioplastiei transluminale sau a chirurgiei coronariene de urgență ; măsura în care reușește conservarea funcțiilor miocardice ;

b) frecvența apariției reocluziei coronariene precoce sau tardive ; modalitățile de evitare a acesteia ;

c) riscurile procedurii : accidentele cateterismului în infarctul acut, sîngerarea generală, aritmiile de reperfuzie etc. ;

d) efectele de durată asupra morbidității și mortalității.

Înainte de a răspunde la aceste întrebări, vor fi trecute în revistă protocolul obișnuit al procedurii și mijloacele de evaluare a rezultatelor.

Bolnavul este selectat pentru tromboliză preferabil în camera de gardă (durere sub 4—6 ore, supradenivelare *ST*, *rezistență* la nitroglicerină și celelalte criterii amintite). Este echilibrat hemodinamic, se administrează, după diverși autori, xilină, morfină, heparină și corticosteroizi și apoi se efectuează cateterismul cu coronarografie. Riscul procedurii în infarctul acut ar fi redus (mortalitate 0,6% după De Wood ș.a., 1980, pe 517 bolnavi, iar 3 din cei 4 decedați erau în șoc cardiogen). După evidențierea obstrucției, se administrează intracoronarian nitroglicerină (0,1—0,5 mg) sau nifedipină 0,1 mg ; într-o minoritate de cazuri se obține recanalizare prin cuparea spasmului. Dacă aceasta nu s-a produs, se injectează intracoronarian (unii autori folosesc tehnica supraselectivă, cu un cateter special, ce se poziționează pînă la 1—2 mm de tromb) un bolus de 10 000—30 000 U. SK și apoi o perfuzie de 2 000—4 000 U. pe minut. Aceasta se continuă pînă la obținerea recanalizării sau pînă la o doză totală de 150 000—500 000 U., după care se

Scanned with OKEN Scanner

întrerupe, considerîndu-se eșec. Recanalizarea apare de obicei după circa 30 minute de tromboliză (60 000—70 000 U. SK) și se poate recunoaște după dispariția bruscă a durerii, scăderea rapidă a supradenivelării *ST* sau apariția aritmiilor de reperfuzie — cea mai caracteristică fiind ritmul idioventricular accelerat. Repermeabilizarea trebuie însă verificată coronarografic, ceilalți indicatori nefiind întotdeauna fideli. După confirmare, perfuzia cu SK se continuă în același ritm o oră, ceea ce duce la scăderea frecvenței retrombozării (prin liza resturilor de tromb). Bolnavul este apoi transportat în unitatea intensivă coronariană, continuîndu-se cu anticoagulare heparinică și ulterior dicumarinică minimum 3 luni, la care unii autori adaugă dipiridamol sau aspirină, în doze care să evite sîngerarea.

În aceste condiții, majoritatea studiilor relatează obținerea recanalizării în 60---85% din cazuri, dar folosirea dozelor superioare de SK tinde să crească procentul succeselor (De Wood ș.a., 1980 ; Tannaut ș.a., 1984 ; Smalling ș.a., 1984 ; Rentrop ș.a., 1984 etc.).

Evaluarea mărimii zonei de miocard salvgardată s-a făcut prin compararea curbei enzimatice (CK-MB) față de lotul martor. În caz de reperfuzie eficientă, se obține un vîrf rapid și amplu al enzimei (Shell ș.a., 1983), care este spălată din zona ischemică, dar maximul curbei apare mult mai devreme (8—10 ore) decît în cazul bolnavilor fără recanalizare (18—24 ore). Schefer ș.a. (1984) au utilizat scintigramele miocardice cu taliu 201 și tehnețiu 99m pirofosfat efectuate concomitent și au evidențiat zona de necroză care totuși s-a produs drept o „pată fierbinte" de *Tc* în mijlocul unei „zone reci" dată de lipsa captării taliului de către miocardul ischemic. S-a mai folosit scintigrama cu emisie de pozitroni, care este însă în prezent laborioasă și scumpă. Unii autori (Schönig ș.a., 1984) remarcă faptul că recanalizarea este urmată prompt de reducerea nivelului catecolaminelor serice, spre deosebire de bolnavii fără reperfuzie la care catecolaminele cresc progresiv, invers proporțional cu scăderea fracției de ejecție.

Una din problemele controversate în prezent este dacă miocardul salvat de la necroză este într-o cantitate suficientă pentru a realiza o ameliorare a funcției ventriculare. Modalitatea de evaluare obișnuită este de a urmări fracția de ejecție (FE) globală a ventriculului stîng, de obicei prin angiografie radionuclidică. Se știe că, de obicei, hipokinezia regională este însoțită de o hiperkinezie compensatorie în alte zone. În caz de recuperare a hipokineziei inițiale, se va reduce concomitent și hiperkinezia adaptativă, astfel că FE globală va suferi modificări mai puțin evidente. O urmărire sistematică a cineticii segmentare ar da un răspuns mai clar problemei gradului de recuperare funcțională ventriculară după tromboliză. Cu toată imperfecțiunea indicatorului FE globală, majoritatea autorilor consideră că aceasta se îmbunătățește pe termen scurt în urma trombolizei (De Feiter ș.a., 1983 ; Working Group on Thrombolysis... 1984 ; Smalling ș.a., 1984 ; Serrmys ș.a., 1984 ; Goldman ș.a., 1984). Urmărirea ecografică (eco 2D) a funcției regionale a arătat ameliorarea netă (Widmisky ș.a., 1984). Totuși, alți autori nu regăsesc diferența pe termen scurt (Ritchie ș.a., 1984 ; Feldman ș.a., 1983) sau pe termen lung (Smalling ș.a., 1984). Se pare că beneficiază

Scanned with OKEN Scanner

de ameliorare bolnavii cu FE inițială scăzută (sub 40%). Deși bolnavii în șoc cardiogen suportă greu trombolizа, în caz de succes al reperfuziei funcția lor mecanică se ameliorează spectaculos (Laffel și Braunwald, 1984).

Complicațiile recanalizării prin tromboliză nu sînt redutabile. Aritmiile de reperfuzie apar la majoritatea bolnavilor, în peste jumătate din cazuri fiind prezent ritmul idioventricular accelerat, dar acestea se rezolvă adesea spontan, fără a produce accidente. Hemoragiile sînt de cele mai multe ori locale. Hemoragiile generale severe, care să necesite transfuzii, apar în 1—2% din cazuri (Laffel și Braunwald, 1984). Infarctul miocardic hemoragic, regăsit în studiile necroptice, apare numai pe zonele cu necroză constituită în momentul recanalizării.

Retromboza după tromboliză este un fenomen frecvent (15—35% din cazuri), ceea ce impune tratamentul anticoagulant activ cu heparină (3—14 zile) și apoi cu dicumarinice circa 3 luni, perioadă care se consideră necesară și suficientă pentru repararea leziunii endoteliale. Unii autori consideră logică efectuarea angioplastiei transluminale în aceeași ședință, la bolnavii cu stenoză restantă proximală importantă. Aceasta nu a rezolvat totuși problema retrombozării, care apare cam în 20% din cazuri și după angioplastie. O soluție pentru evitarea reconstituirii necrozei ar fi chirurgia coronariană consecutivă trombolizei, dar indicațiile exacte ale procedurii nu sînt încă precizate. Se pare că necesită angioplastie sau *by-pass* bolnavii care, după tromboliză, au o creștere importantă de FE (deci au mult miocard recuperat, care devine miocard la risc), cu stenoză reziduală foarte strînsă sau cu angină persistentă.

Eficiența generală a trombolizei intracoronariene trebuie judecată după rezultatele asupra prognosticului imediat și la distanță. Majoritatea studiilor prezente nu beneficiază de o durată suficientă de urmărire și efectul asupra mortalității nu este concludent. Furberg, în 1984, sintetizează rezultatele unor studii asupra a 700 de bolnavi și, deși constată o reducere a mortalității cu 11%, rezultatul nu este semnificativ statistic. Rentrop ș.a. (1984), pe un lot personal de 43 bolnavi tratați cu SK intracoronară, constată de asemenea o mortalitate de 10%, net redusa față de lotul martor (21%), totuși diferența nefiind semnificativă statistic. În consecință, în prezent se poate afirma că tromboliza intracoronariană, aplicată corect, reușește recanalizarea în peste trei sferturi din cazuri, reduce cantitatea miocardului necrozat, ameliorează, probabil, funcția ventriculară, nu produce complicații importante, dar, datorită retrombozărilor frecvente și lipsei unor indicații diferențiate de aplicare a procedurii, nu are rezultate concludente asupra ameliorării prognosticului vital pe termen scurt. Este probabil, însă, că la aceasta contribuie și numărul deocamdată prea mic de bolnavi și heterogenitatea indicațiilor și protocoalelor tehnice.

Tromboliza intravenoasă cu streptokinază în infarctul miocardic acut

Doze mari de streptokinază perfuzate intravenos în intervale scurte de timp s-au dovedit a avea eficacitate comparabilă cu SK intracoronariană în liza trombozei din infarctul acut de miocard. Această modali-

Scanned with OKEN Scanner

tate terapeutică, folosită episodic încă de acum 20 de ani, s-a dezvoltat mult după 1980, ca o alternativă mai simplă și cu posibilități mai largi de aplicare ca a trombolizei intracoronariene. Există mai multe scheme terapeutice, dar cea mai răspîndită în prezent recomandă injectarea intravenoasă a 500 000—1 700 000 U.SK în 30—60 minute, urmate de heparinoterapie prelungită. S-a constatat că recanalizarea se produce, în aceste condiții, la 60—75% din bolnavi (Neuhaus ș.a., 1984; Anderson ș.a., 1984; Roger ș.a., 1983). Braunwald (1983) consideră, însă, că, la infarctele cu debut mai vechi de 3 ore, recanalizarea apare la mai puțin de jumătate din cazuri; totuși, atunci cînd debutul necrozei este mai recent decît 5 ore, manevra are efect favorabil asupra mortalității.

Avantajele trombolizei intravenoase sînt: a) precocitatea inițierii terapiei în raport cu tromboliza intracoronariană: în spital se evită intervalul de circa o oră necesar mobilizării echipei de la laboratorul de angiografie și cateterizării bolnavului; în plus, perfuzia intravenoasă cu SK ar putea fi inițiată chiar în timpul transportului spre spital; b) accesibilitatea mai largă a metodei, care poate fi aplicată în orice clinică nespecializată, căci nu necesită urmărire prin cateterism.

Dezavantajul major este dat de riscul crescut de hemoragii, datorită *status*-ului litic sistemic. Schema terapeutică amintită (doză maximă de SK, dar aplicată în interval limitat) a dovedit, însă, că accidentele hemoragice sînt rare, comparabile cu cele de la SK intracoronariană. Retrombozarea, în caz de succes inițial, este de asemenea comparabilă cu cea de la varianta tehnică intracoronariană (o treime din cazuri).

În consecință, în prezent, pentru bolnavii cu necroză acută instalată cu 3—6 ore înainte de intervenția terapeutică, tromboliza cu SK intravenoasă este eficace în jumătate din cazuri, față de trei sferturi în cazul aplicării ei intracoronariene, dar metoda are potențial mult mai larg de aplicare, fiind ieftină (preț comparabil cu terapeutica medicamentoasă convențională) și fără dificultăți tehnice deosebite.

Ameliorarea mortalității este, pînă în prezent, dovedită pe termen scurt numai în cazul aplicării ei foarte precoce (sub 3 ore de la debutul infarctului de miocard).

Tromboliza intravenoasă fără status litic sistemic

În ultimii 2—3 ani, s-au publicat primele studii care folosesc administrarea sistemică a unor agenți fibrinolitici care devin activi numai în prezența unui tromb proaspăt. Ei au tropism pentru acesta și nu acționează asupra fibrinogenului circulant sau asupra altor factori ai coagulării, riscul hemoragic fiind astfel complet eliminat.

Există trei substanțe cunoscute pînă acum cu tropism exclusiv asupra trombului nativ: activatorii de tip tisular ai plasminogenului, prourokinaza și complexul streptokinază acilată-plasmină (vezi fig. 24). Dintre acestea, numai activatorii de tip tisular ai plasminogenului (ATTP) au fost utilizați în studii clinice. Primii activatori au fost obținuți din supernatant de culturi de melanom Bowers. Ulterior, cercetători olandezi și americani au transferat gena responsabilă de producerea activatorului (o proteină formată din 527 de aminoacizi) pe tulpini de

Scanned with OKEN Scanner

E. coli, obținînd din culturile bacteriilor cu ADN recombinat, cantități ridicate de substanță identică din punct de vedere farmacologic cu ATTP original (Van der Werf ș.a., 1984 ; Sobel ș.a., 1984). Cel mai important studiu clinic publicat (Collen ș.a., 1984) a obținut la 33 de bolnavi tratați cu ATTP recombinat, recanalizarea coronariană în 75% din cazuri, fără a se observa o scădere semnificativă a fibrinogenului sistemic sau a altor factori ai coagulării. Nu se cunoaște efectul pe termen lung asupra funcției ventriculare și a mortalității. Studiile experimentale, folosind tomografia cu emisie de pozitroni au demonstrat însă cu certitudine o recuperare metabolică considerabilă a miocardului la risc (Van der Werf ș.a., 1984). De aceea, tromboliza intravenoasă cu substanțe cu tropism exclusiv asupra cheagului nativ apare cea mai promițătoare cale de recanalizare coronariană medicamentoasă în infarctul acut de miocard.

Angioplastia transluminală în infarctul miocardic acut

Utilizarea unei sonde cu balonaș în dilatarea stenozelor coronariene a fost propusă și aplicată prima dată la om de Grüntzig în 1977, pentru bolnavi cu angină pectorală instabilă. Extinderea acestei tehnici în infarctul miocardic acut a condus în prezent la 2 variante tehnice : în prima, se efectuează recanalizarea farmacologică a coronarei obținute prin una din tehnicile de tromboliză descrise, apoi se folosește angioplastia pentru dilatarea stenozei subiacente (Grüntzig, 1984); a doua modalitate este mai specifică și constă în străpungerea trombului proaspăt printr-un cateter ghid urmat de un balonaș care dilacerează cheagul și apoi produce dilatarea (Hartzler ș.a., 1983 ; Pepine ș.a., 1984). Această variantă se bazează pe observația că tromboza recentă poate fi ușor mobilizată, nefiind consolidată, iar manevra nu este însoțită de embolizări distale periculoase, deoarece trombul se fragmentează în particule suficient de mici.

În practică, de aceste tehnici beneficiază bolnavii cu debut recent al simptomelor, care, după cateterism și coronarografie de control, nu răspund la administrarea intracoronariană de nitroglicerină sau nifedipină și au o tromboză situată proximal, pe una din coronarele principale. Ambele variante tehnice au fost aplicate pînă în prezent la cîteva sute de bolnavi (Meyer ș.a., 1982 ; Hollman ș.a., 1983 ; de Feyter ș.a., 1984 ; Holmes ș.a., 1984 ; Hartzler ș.a., 1984 ; Pepine ș.a., 1984). Recanalizarea este mai eficace (70—90% din cazuri), iar retrombozările sînt comparabile cu cele de la tromboliza medicamentoasă. Ca și pentru aceasta, rezultatele pe termen lung asupra mortalității lipsesc deocamdată. Avantajele angioplastiei asupra fibrinolizei izolate constau în eficacitatea probabil mai ridicată și rezolvarea, în aceeași ședință, a stenozei coronariene critice. Dezavantajele constau în complexitatea manevrei, care o face uneori inoperantă în timp util, și în faptul că nu toți bolnavii cateterizați pot beneficia, neavînd tromboze proximale. În schimb, față de cealaltă manevră radicală, chirurgia coronariană de urgență, angioplastia transluminală este mai simplă, mai ieftină și mult mai puțin traumatizantă.

Scanned with OKEN Scanner

Chirurgia coronariană de urgență în infarctul acut de miocard

Folosirea unei grefe venoase, ca mijloc de restabilire a fluxului coronarian nu poate fi utilizată de cele mai multe ori ca modalitate unică de reperfuzie, datorită complexității tehnice care duce la o întîrziere critică ce anihilează complet eficacitatea. De aceea, *by-pass*-ul coronarian poate fi folosit numai succesiv unei alte tehnici inițiale de recanalizare, în vederea consolidării rezultatelor acesteia. Walker ș.a. (1984) demonstrează că nu există risc major de sîngerare în timpul intervenției, chiar dacă tromboliza a fost realizată cu streptokinază sau urokinază sistemice. Sterling ș.a. (1984) indică intervenția doar la bolnavii care au demonstrat după fibrinoliză o recuperare marcată a funcției ventriculare. Skinner ș.a. (1984), bazîndu-se pe observații asupra a 184 de bolnavi, arată, totuși, că mortalitatea operației de grefă după tromboliză este mai mare decît dacă se folosește angioplastie transluminală, fără a compensa prin rezultate funcționale net superioare în timp. De aceea, opinia generală este că pînă în prezent nu se poate afirma care este modalitatea optimă de prevenire a retrombozării după fibrinoliza din infarctul miocardic acut.

În schimb, chirurgia cardiacă are numeroase indicații salutare în rezolvarea complicațiilor mecanice și electrice (Gray ș.a., 1983). Eficacitatea acestor intervenții este bună, în măsura în care bolnavul poate fi reechilibrat hemodinamic preoperator (în special prin contrapulsație) și intervenția poate fi făcută la timp.

Indicațiile generale de *by-pass* aortocoronarian după infarct sînt aceleași ca și în lipsa necrozei, iar rezultatele în timp asemănătoare (Coronary Artery Surgery Study, 1983, 1984).

Recanalizarea coronariană cu ajutorul laserului

Folosirea tehnicii laser a putut fi de curînd utilizată în sistemul coronarian, odată cu punerea la punct a unui fibroscop selectiv extrem de subțire, dar cu dublă cale (de studiere și de emisie laser) (Lee ș.a., 1983, 1984). Acesta se introduce în artera coronară și, după localizarea axului acesteia, prin fibroscop se proiectează fasciculul laser în direcția și cu intensitatea dorite, urmărindu-se permanent rezultatele. S-a demonstrat pe cîini, pe cadavre (Lee ș.a., 1983, 1984) și de curînd pe om (Choy ș.a., 1984), că vaporizarea plăcilor de aterom este limitată, fără leziuni coronariene subiacente și că nu se eliberează detritusuri emboligene. Există însă limitări teoretice în cazul recanalizării trombului constituit, deoarece laserul cu argon, cel mai des utilizat, nu pătrunde decît prin trombul hematic (roșu) și nu prin cel plachetar (alb). O altă cale dezvoltată experimental este de a perfora, cu ajutorul laserului, a unor microcanale intramiocardice pornind de sub endocard, care ar putea constitui tot atîtea căi artificiale de reperfuzie (Ikeda ș.a., 1984). Deși pînă în prezent lipsesc studiile pe om în infarctul acut de miocard, premisele experimentale situează recanalizarea cu laser printre metodele de viitor în tratamentul radical al necrozei miocardice.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, se poate afirma că după 1980 tratamentul radical al infarctului acut de miocard prin reperfuzie a devenit o realitate clinică, salvarea miocardului la risc prin diverse metode fiind efectuată la mii de bolnavi. Modalitatea cea mai eficientă în prezent este fibrinoliza cu streptokinază sau urokinază intracoronariană (peste 75% succes), dar modalitatea mai rapidă și mai simplă este cea a SK aplicată intravenos (50% succes). Studiile preliminare cu substanțe trombolitice administrate sistemic, dar cu tropism exclusiv pentru trombul nativ par să indice această variantă tehnică drept cea mai avantajoasă. Salvarea unei mari porțiuni de miocard la risc și ameliorarea funcției ventriculare par evidente, dar nu este concludent efectul asupra prognosticului pe termen lung. Angioplastia transluminală și tehnicile cu laser pot completa tromboliza medicamentoasă, existînd și perspectivele unei repermeabilizări exclusive prin una din aceste tehnici.

Protecția medicamentoasă a miocardului ischemic

În a doua jumătate a deceniului trecut, mijloacele terapeutice medicamentoase de protecție a viabilității miocardului ischemic au fost intens cercetate, mai întîi experimental, apoi în trialuri clinice de pionierat. Promovarea lor, datorată în primul rînd echipei lui Braunwald, a constituit primul pas către o terapie activă într-o boală cum este IMA, în care, pînă atunci, terapeutica se mărginise să supravegheze evoluția naturală a bolii, intervenind numai în tratamentul complicațiilor, pe măsura apariției acestora. La sfîrșitul deceniului, a apărut însă conceptul teoretic și practic de reperfuzie miocardică, care a deplasat rapid centrul de greutate al terapiei IMA. Restabilirea fluxului coronarian reprezintă în prezent tratamentul radical în infarct, dar protecția medicamentoasă a miocardului ischemic își păstrează un rol auxiliar de prim ordin. Deoarece durata dintre debutul ischemiei și momentul reperfuziei poate fi uneori prelungită, menținerea viabilității celulelor devine esențială în vederea reluării integrale a funcțiilor electrice și mecanice ale miocardului.

În afară de aceasta, tratamentul medicamentos de reducere a efectelor ischemiei rămîne singura alternativă terapeutică patogenică în centrele care nu beneficiază deocamdată de facilități pentru restabilirea fluxului coronarian. În sfîrșit, frecvența mare de apariție a extensiei IM în perioada intraspitalicească, dovedită recent, impune terapia de protecție medicamentoasă pînă la restabilirea indicației eventuale a unui alt tip de terapie.

Dintre medicamentele care s-au impus în această perioadă în trialurile dublu-orb, nitriții, beta-blocantele și unii blocanți de calciu par să justifice speranțele puse în ele de studiile experimentale preliminare.

Nitriții în infarctul acut de miocard

De la contraindicarea formală în faza acută a infarctului (care se păstrează și astăzi în unele prospecte care însoțesc preparatul comercial), nitroglicerina (NTG) a parcurs în cîțiva ani drumul pînă la accep-

Scanned with OKEN Scanner

tarea de a fi unul dintre cele mai utile medicamente de protecție a miocardului aflat în ischemie acută.

Eficacitatea ei pare să fie dovedită de mai multe studii clinice, dar modalitățile de acțiune pot fi diferite în funcție de categoriile de bolnavi la care este administrată. La bolnavii cu insuficiență ventriculară stîngă, ea ameliorează hemodinamica prin reducerea presarcinii și, într-o măsură mai mică, a postsarcinii (Rezacovic ș.a., 1983; Korewicki ș.a., 1984). Pentru bolnavii fără insuficiență de pompă, pare dovedită afirmația că NTG crește fluxul coronarian în centrul necrozei (cele mai recente dovezi experimentale sînt aduse de Forman ș.a., 1983). De asemenea, se ameliorează cinetica segmentară în zona de risc. Este probabil că NTG reduce spasmul coronarian supraadăugat, care completează uneori trombozele coronariene majore, dar încă parțiale. Unii autori consideră că și la bolnavii aflați in condiții hemodinamice normale, NTG acționează totuși reducînd munca inimii prin intermediul presarcinii și postsarcinii.

Deasupra polimorfismului explicațiilor posibile, contează rezultatele practice ale administrării formei celei mai active de nitriți, anume nitroglicerina în perfuzie. Sînt necesare cîteva condiții tehnice: reglarea ritmului perfuziei, astfel ca să se obțină scăderea presiunii arteriale sistolice cu aproximativ 10%, folosind, de preferință, o seringă automată, începerea perfuziei cît mai devreme posibil, de preferință sub patru ore de la debut; indicația de elecție o reprezintă bolnavii cu stază pulmonară (clasele II, III Killip); nu poate fi administrată în cazurile cu hipotensiune decît în condițiile asocierii cu o substanță vasopresoare eficientă (de ex. dopamina).

Protocoalele cele mai obișnuite încep perfuzia NTG cu 5—10 micrograme/minut și cresc progresiv ritmul pînă la scăderea cu 10% a TA sistolice. Doza medie la care majoritatea autorilor au obținut răspuns este de 30—40 micrograme/minut, dar, ocazional, s-a ajuns la perfuzii de 120—150 micrograme/minut pentru obținerea unei scăderi corespunzătoare de TA. Perfuzia se continuă în medie 36 ore, apoi se scade progresiv.

Korewicki ș.a., 1983, au obținut la 39 de bolnavi cu IMA a reducere cu 40% a mărimii necrozei, estimată prin curba CK-MB față de martor. Rezultatele au fost mai spectaculoase la cei 24 de bolnavi aflați în clasele II, III Killip, dar este de remarcat că perfuzia a început sub patru ore de la debutul necrozei. Flaherty ș.a. (1983) au administrat NTG la 56 bolnavi cu IMA, comparați cu un lot *placebo* de 48 bolnavi. Atunci cînd perfuzia a început la mai puțin de 10 ore de la debut, complicațiile severe pe termen scurt au fost reduse de aproape trei ori pentru perioada spitalizării și de două ori pentru următoarele trei luni. Nu a existat nici un efect favorabil cînd administrarea s-a făcut mai tîrziu de 10 ore de la debut. Deosebit de interesantă apare observația lui Jugdutt ș.a. (1983), care au constatat, după administrarea de NTG în IMA, persistența ameliorării cineticii segmentare timp de 7—9 zile de la încetarca perfuziei, ceea ce dovedește acțiunea efectivă favorabilă asupra unor zone de miocard ischemic. Un alt sudiu, care confirmă observații empirice mai vechi, a fost comunicat de Buss-

Scanned with OKEN Scanner

man ș.a. (1984), care constată că NTG în perfuzie reduce cu peste 60% frecvența extrasistolelor ventriculare în primele 6 ore de la administrare față de martori, care au avut în aceeași perioadă o creștere a frecvenței extrasistolelor cu 65% (s-a considerat 100% frecvența extrasistolelor înainte de începerea tratamentului). Această acțiune, ca și creșterea pragului de fibrilație ventriculară după NTG, nu este datorată unei activități antiaritmice specifice a NTG și apare în urma ameliorării perfuziei miocardului ischemic.

În prezent, se consideră că NTG injectabilă și-a dovedit indicațiile absolute în IMA cu stază pulmonară, în angina instabilă și în conducerea anesteziei la operațiile coronariene (Editorial, Amer. Heart J., 1984). Este foarte probabil că NTG are acțiune folositoare în micșorarea întinderii necrozei în IMA, precum și în tratamentul insuficienței ventriculare stîngi acute de diferite origini, cu condiția menținerii tensiunii arteriale.

În ceea ce privește alți nitriți retard și în special isosorbiddinitratul (ISDN), el are o acțiune inițial favorabilă, asemănătoare cu NTG și sînt unii autori (Rezacovic ș.a., 1983) care consideră că acțiunea sa arteriodilatatoare este mult mai pronunțată decît a NTG, ceea ce ar putea constitui un avantaj. În schimb, este din ce în ce mai acceptat astăzi că ISDN dă tahifilaxie (Parker ș. a., 1983) și că, după 48 ore de tratament, răspunsul hemodinamic la ISDN este mult diminuat; el se restabilește însă în întregime după o pauză de 21 de ore. Este probabil că toleranța se datorează acumulării unor metaboliți inactivi ai ISDN.

Noi am utilizat în faza acută a infarctului diferitele forme de nitriți (L. Gherasim ș.a., 1984): ISDN, NTG transdermică, și în prezent NTG injectabilă. S-a constatat reducerea numărului derivațiilor ECG cu leziune electrică inițială care au dezvoltat ulterior pierdere de potențial, concomitent cu o cantitate mult mai mică de analgetice opiacee la bolnavii tratați. Nu au fost consemnate efecte secundare.

În consecință, se poate afirma că tratamentul cu nitriți în faza acută a infarctului și în special administrarea de NTG injectabilă trebuie considerată ca o modalitate terapeutică obligatorie în toate cazurile cu debut recent (6—10 ore) și fără șoc cardiogen.

Beta-blocantele în infarctul acut de miocard

Studiile experimentale care au constituit fundamentul teoretic al protecției miocardului ischemic prin beta-blocare datează de peste 15 ani. Rezultatele clinice preliminare, publicate începînd din deceniul trecut, au fost inițial neconcludente, datorită protocoalelor neunitare și, în special, datorită imperfecțiunii mijloacelor de obiectivare a acțiunii pe întinderea necrozei. În ultimii 5 ani, aceste neajunsuri au fost în bună măsură depășite, dar varietatea tot mai mare a medicamentelor beta-blocante utilizate face ca momentul unor concluzii ferme asupra eficienței lor reale să fie încă amînat.

Este utilă o scurtă actualizare a unor proprietăți farmacologice ale principalelor beta-blocante folosite în prezent în clinică. Aria de utili-

Scanned with OKEN Scanner

zare, eficiența și siguranța în administrare sînt conferite în special de selectivitatea lor, activitatea simpatică intrinsecă și activitatea stabilizatoare de membrană. Aceste proprietăți sînt sistematizate în tabelul 20.

TABELUL 20

Unele proprietăți farmacologice ale beta-blocantelor (după Wood A.J.J., 1984)

Medicamentul	*Valoarea activității raportată la propranolol = 1*	*Selectivitate pentru receptori beta—1*	*Activitate stabilizatoare de membrană*	*Activitate simpatică intrinsecă*
Acebutolol	0,3	+	+	+
Alprenolol	0,3	0	+	+
Atenolol	1,0	+	0	0
Metoprolol	1,0	+	0	0
Nadolol	0,5	0	0	0
Oxprenolol	0,5—1,0	0	+	+
Pindolol	6,0	0	±	+
Propranolol	1,0	0	+	0
Sotalol	0,3	0	0	0
Timolol	6,0	0	0	0

Selectivitatea beta-blocantelor se referă la capacitatea lor de blocare a receptorilor beta-1 (a căror stimulare crește cronotropismul și inotropismul cardiac) sau beta-2 (a căror stimulare dilată vasele, bronhiile, relaxează uterul și crește producția de insulină). Beta-blocantele selective ar avea tropism numai asupra beta-1 receptorilor. În realitate, această selectivitate este dependentă de doză, la concentrații mari toate beta-blocantele devenind neselective. Pe de altă parte, s-a dovedit că nu există țesuturi cu beta-receptori exclusiv de o anumită categorie, ci numai o dominanță netă a uneia dintre populații. La unii indivizi, însă, amestecul receptorilor este mai accentuat. De aceea, în unele situații, ca astmul bronșic sau diabetul zaharat, tratamentul ideal beta-blocant ar trebui să cuprindă, concomitent, administrarea unui beta-1 antagonist concomitent cu un beta-2 agonist, cum ar fi albuterolul (Wood, 1984).

Activitatea simpatomimetică intrinsecă este o altă proprietate care părea să confere mai multă siguranță administrării unor beta-blocante în insuficiența cardiacă. În realitate, s-au descris și la aceste medicamente ca pindololul, alprenololul etc., accidente prin disfuncție de pompă. Se pare că acestea s-ar datora faptului că în insuficiența cardiacă unul din mecanismele principale de adaptare este cel al existenței

Scanned with OKEN Scanner

unui tonus simpatic permanent crescut. În acest context, acțiunea simpatomimetică intrinsecă concurează acțiunea naturală, mult mai puternică, avînd în final de fapt tot un efect de beta-blocare. Aceste observații au contribuit însă probabil la apariția unei noi categorii de medicamente — beta-1 parțial agoniștii, al căror prototip, corwinul, a fost recent experimentat în clinică. La individul normal, acesta acționează ca un beta-1 agonist, dar, în condiții crescute de tonus simpatic, el devine beta-1 antagonist, realizînd, astfel, o protecție semnificativă a inimii în condiții de efort (Rousseau ș.a., 1984 ; Detry ș.a., 1983).

În sfîrșit, activitatea nespecifică stabilizatoare de membrană, considerată, inițial, fără valoare practică, este, în prezent, reactualizată. Datorită acestei proprietăți, unele beta-blocante au acțiune antiaritmică de tip I, dar se consideră că ea apare la concentrații mult superioare celor terapeutice. Studii recente de electrofiziologie infirmă acest punct de vedere, dovedind că acțiunea stabilizatoare de membrană este importantă și la concentrațiile beta-blocante uzuale ; aceasta implică reconsiderarea valorii activității antiaritmice a unor beta-blocante (Wood, 1984).

În general, studiile din ultimii ani, variate în ceea ce privește tipul de medicament folosit, tind să afirme că acțiunea beta-blocantă este folositoare în faza acută a infarctului de miocard, cu condiția respectării măsurilor de precauție privind contraindicațiile.

Nu se administrează beta-blocant în condițiile în care :

— bolnavul are sau a avut manifestări clinice de insuficiență ventriculară stîngă ;

— bolnavul are TA sistolică sub 10 cm Hg sau a avut, în ultimele ore de după debut, TA sistolică sub 7 cm Hg ;

— bolnavul are alură ventriculară sub 50/min. sau a avut, în intervalul de după debut, o frecvență sub 40/min. ;

— bolnavul are bloc atrioventricular (de orice grad !) ;

— bolnavul are *wheezing* sau are istoric de astm ;

— bolnavul a primit verapamil în ultimele 6 ore.

Toate studiile folosesc calea de administrare inițială intravenoasă, urmată de tratament oral. S-au administrat :

— propranolol 0,1 mg/kilocorp i.v., în decurs de 6 minute (divizat în 3 bolusuri), urmat la 3 ore de 0,025 mg/kgcorp i.v., și la alte 3 ore de tratament oral care să mențină frecvența ventriculară între 45 și 60 bătăi/min., cu TA sistolică peste 9 cm Hg ;

— timolol 1 mg i.v., urmat de perfuzie intravenoasă 0,6 mg/oră 24 de ore, apoi tratament oral 10 mg/zi ;

— metoprolol 15 mg i.v., apoi 200 mg/zi oral ;

— atenolol 5 mg i.v., apoi 500 mg/zi oral ;

— acebutolol 1 mg/kgcorp i.v., apoi 600 mg/zi oral.

Durata tratamentului oral a fost mai scurtă (10—21 zile) sau prelungită (luni și ani) în funcție de obiectivele fiecărui protocol.

Există două studii mai importante privind administrarea propranololului. Grupul american (Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group—1983) obține o reducere a mortalității pe termen scurt de 26% la grupul tratat, în timp ce alt grup, condus de Roberts (1984) nu obține

Scanned with OKEN Scanner

nici un beneficiu concludent cu propranolol în infarctul acut. Acest ultim studiu este, însă, pe bună dreptate criticat (Silverman, 1984) deoarece jumătate din bolnavi aveau debutul necrozei cu 8—18 ore înainte de instituirea tratamentului și doar 2% aveau debut sub 4 ore.

Atunci cînd tratamentul beta-blocant se face la mai puțin de 6 ore de la începutul simptomelor, atît timololul (Sederholm ș.a., 1984), cît și metoprololul (Herlitz ș.a., 1983) sau atenololul (Ramsdale ș.a., 1982) au avut efect favorabil pe întinderea necrozei (evaluată enzimatic sau electric) și pe durata și intensitatea durerii. Efectele asupra prognosticului pe termen lung sînt în curs de evaluare. Medicamentele au fost bine tolerate.

În general, Opie (1984) consideră că nu există nici un motiv de a nu se administra un beta-blocant intravenos la toți bolnavii ajunși în unitatea coronariană la mai puțin de 6 ore de la debut, în condițiile în care nu există insuficiență ventriculară manifestă, bloc atrioventricular de grad 2 sau 3 sau contraindicații generale. Monitorizarea hemodinamică invazivă nu ar fi esențială pentru a justifica lipsa beta-blocării în absența sondei cu balonaș. Beta-blocantele ar putea, de asemenea, să crească durata reversibilității ischemiei acute, astfel încît tromboliza medicamentoasă sau prin mijloace fizice ar putea fi aplicată cu succes după un interval mai lung de la debutul necrozei. Medicamentele beta-blocante ar fi bine tolerate și, în final, măcar unul din efectele lor favorabile — antiaritmic, prezervant miocardic, analgetic — ar putea fi folositor fiecărui caz în parte.

Blocantele de calciu și alte modalități de protecție a miocardului ischemic

Blocarea pătrunderii calciului intracelular are acțiune teoretic avantajoasă pentru protejarea miocardului ischemic față de apariția necrozei. Protecția s-ar produce prin scăderea activității și, deci, a necesarului de oxigen, pe de o parte și prin lizarea spasmului coronarian cu eventual rol patogen în infarct, pe de altă parte. Studii experimentale, inclusiv foarte recent publicate (Melin ș.a., 1984) confirmă acest punct de vedere, demonstrînd reducerea necrozei la animalele tratate față de martori.

Confruntarea cu practica clinică a deziluzionat însă în majoritatea cazurilor. Sirnes ș.a. (1984), la peste 200 de bolnavi cu IMA, nu obțin nici o ameliorare a mărimii necrozei (CK-MB) sau a supraviețuirii pe termen scurt, după nifedipină, iar Müller ș.a. (1984) par a observa chiar o creștere a mortalității la bolnavii tratați de asemenea cu nifedipină (170 de cazuri). Numai administrarea intracoronariană a fost eficace asupra cineticii segmentare (Serryns ș.a., 1984). Aceleași rezultate nesatisfăcătoare asupra mortalității sînt raportate și pentru verapamil (Danish Study Group, 1984) administrat i.v. la peste 700 de bolnavi, comparativ cu un lot martor, deși studii mult mai restrînse (20 de bolnavi) arată, totuși, o ameliorare, după verapamil, a funcției segmentare (Heikkilä ș.a., 1984).

Recent, plecînd de la observația experimentală că diltiazemul reduce semnificativ contractura hipoxică, independent de perfuzia mio-

Scanned with OKEN Scanner

cardică sau munca inimii (Henry și Wahl, 1983), Drake — Holland și Noble emit ipoteza (1983) că blocantele de calciu ar putea acționa favorabil în infarct, nu prin efectul lor specific asupra canalelor lente, ci prin ameliorarea stabilității membranei celulare, datorită hidrofobiei intrinseci. În orice caz, în stadiul actual, discordanța frapantă dintre optimismul experimental și absența oricărui efect prognostic favorabil în marile trialuri clinice controlate, invită la prudență în administrarea blocantelor de calciu în infarctul acut de miocard.

Alte medicamente cu rol ipotetic în prezervarea miocardului ischemic nu au depășit încă faza optimismului experimental sau al celui clinic pe loturi mici. Folosirea unor alfa-1-blocante simpatice, ca prazosinul (Kolettis ș.a., 1983) sau nicergolina (Bolli ș.a., 1983) pare logică prin efectele hemodinamice favorabile, dar necesită monitorizare invazivă a performanței mecanice. Alinidina, un inhibitor specific de nod sinusal, ar acționa, de asemenea, prin scăderea muncii inimii (Simoons ș.a., 1984). Creșterea oxigenului tisular prin transport cu ajutorul perfluorocarbonilor a depășit stadiul cardioplegiei peroperatorii (Flaherty ș.a., 1984), fiind utilizată și în studii experimentale de ischemie miocardică acută, cu succes după unii (Rude ș.a., 1982), cu mai puțin succes după alții (Weisse ș.a., 1982). Numai hialuronidaza, constant bună în experimente (Wetstein ș.a., 1982), pare a se detașa, existînd mai multe trialuri clinice care evidențiază un efect favorabil asupra întinderii necrozei miocardice (CK-MB) și prognosticului.

În *concluzie,* în prezent se poate afirma că în prezervarea medicamentoasă a miocardului ischemic, din numeroasele ipoteze emise la sfîrșitul deceniului trecut, numai tratamentele cu nitriți și cu beta-blocante par să fi trecut cu succes bariera marilor trialuri clinice controlate, deși rezultatele nu sînt definitiv și evident pozitive. Se poate, deci, considera că, în absența contraindicațiilor, oricare din aceste două terapii și eventual combinarea lor ar trebui instituite de rutină în infarctul miocardic acut cu debut sub 4—6 ore. Monitorizarea hemodinamică este de dorit, dar nu este indispensabilă. În afară de beneficiul lor direct asupra întinderii necrozei, ameliorării performanței ventriculare sau îmbunătățirii prognosticului (la toate cu valoare moderată) tratamentele cu nitriți și/sau beta-blocante apar, în prezent, ca niște auxiliare indispensabile pentru susținerea terapiei radicale în infarctul acut de miocard — recanalizarea coronariană.

Tratamentul principalelor complicații ale infarctului miocardic acut

Tratamentul insuficienței acute de pompă

Examenul clinic corect, repetat, asociat cu examenul radiologic pulmonar și, eventual, cu determinarea gazelor sanguine poate identifica apariția tulburărilor hemodinamice (stază pulmonară, reducerea debitului cardiac) la majoritatea bolnavilor cu infarct miocardic acut. Există, totuși, situații în care examenul clinic nu decelează modificările hemodinamice (15—20% din cazuri după majoritatea autorilor). Clasificarea

Scanned with OKEN Scanner

hemodinamică în infarctul acut propusă de Forrester și Swan, în funcție de valorile indexului cardiac și ale presiunii capilare pulmonare blocate, determinate prin monitorizarea hemodinamică cu sonda cu balonaș, permite conducerea terapiei după criterii mai precise decît cele furnizate de clasificarea clinică a lui Killip și este astăzi larg acceptată.

Clasa I, fără anomalii hemodinamice, nu necesită o terapie specială. Beta-blocantele pot fi utile pentru limitarea necrozei în primele ore de la debutul simptomatologiei; beta-blocantele au o indicație de elecție în subgrupa IB cu sindrom hiperdinamic; pentru aceeași subgrupă s-au experimentat droguri bradicardizante, fără efect inotrop negativ, cum sînt alinidina, derivat de clonidină (Besse, 1984) sau felipamil, un nou antiaritmic asemănător cu chinidina, dar avînd și potențial antianginos.

Clasa a II-a hemodinamică, cu congestie pulmonară, dar fără reducere importantă de debit cardiac, beneficiază, în ordine, de tratament diuretic, vasodilatator și tonicardiac.

Tratamentul diuretic se administrează în toate formele clinice ale clasei a II-a, de la cele ușoare la cele severe, cu edem pulmonar acut (clasa a III-a Killip). În formele ușoare, diureticele pot constitui unicul tratament specific hemodinamic.

Tratamentul vasodilatator este aplicat în formele clinice cu disfuncție ventriculară mai importantă, în care presiunea capilară pulmonară blocată se apropie sau depășește 24 mmHg, limita peste care se instalează de obicei edemul pulmonar, iar debitul cardiac are tendință de scădere. Vasodilatatoarele arteriale (sau predominant arteriale) reduc rezistența la ejecție (scad postsarcina), iar cele venoase (sau predominant venoase), reduc staza pulmonară (ameliorînd oxigenarea sanguină și munca mușchilor respiratori), scad volumul telediastolic și, prin reducerea razei ventriculare, ameliorează *stress*-ul sistolic din peretele ventricular, acționînd astfel indirect tot asupra postsarcinii. Prin reducerea postsarcinii, debitul cardiac crește concomitent cu o reducere a consumului miocardic de oxigen, ceea ce este ideal pentru bolnavul coronarian acut.

După nitroprusiatul de sodiu, utilizat cu succes de mai mulți ani în infarctul acut, în prezent nitroglicerina în perfuzie intravenoasă capătă tot mai multă extindere în IMA cu stază pulmonară. În afara efectelor ei vasodilatatoare (predominant venoase) nitroglicerina crește probabil și în mod direct perfuzia coronariană (cu potențial de reducere a ariei de necroză) și acționează, de asemenea, în mod favorabil asupra aritmiilor ventriculare, reducînd vulnerabilitatea la fibrilație ventriculară (probabil în mod indirect, prin celelalte acțiuni locale și generale — Bussman ș.a., 1984). Dozele sînt cele discutate la capitolul prezervării miocardului ischemic (10—30—120 micrograme/minut, 24—36 ore, în funcție de răspunsul hemodinamic).

Dacă medicamentele blocante de calciu nu și-au dovedit pînă în prezent acțiunea favorabilă directă in prezervarea miocardului ischemic, în schimb, datorită efectelor lor vasodilatatoare arteriale, ele pot fi utile în IMA cu disfuncție de pompă. Niznick ș.a. (1984) au administrat 60 mg nifedipină în primele 12 ore de la debutul IMA și au observat

Scanned with OKEN Scanner

creşterea debitului cardiac şi reducerea rezistenţei periferice, fără deteriorarea presiunii capilare pulmonare (PCP) blocate, dar şi fără modificarea nivelelor CK-MB. În schimb, Hayashi ş.a. (1984) constată o ameliorare electrocardiografică (scăderea supradenivelărilor *ST* şi creşterea undelor *R)* la peste jumătate din bolnavii cu IMA şi insuficienţă cardiacă congestivă, la care s-a administrat nifedipină sublingual. Sigwart ş.a. (1984) au constatat o ameliorare a proprietăţilor diastolice ale miocardului ventricular după administrarea intracoronariană de verapamil, nifedipină sau diltiazem în obstrucţia coronariană acută tranzitorie. Se poate afirma, în concluzie, că blocantele de calciu sînt utile în IMA din clasa a II-a hemodinamică, efectele lor vasodilatatoare sistemice contracarînd complet eventualul lor potenţial de reducere a inotropismului cardiac.

Alte medicamente cu proprietăţi vasodilatatoare folosite în ultimul timp la bolnavi cu IMA şi insuficienţă ventriculară stîngă sînt prazosinul şi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinogenului. În studii cu enalapril (Sharpe ş.a., 1984) sau captopril (Brounhowe ş.a., 1984) s-a raportat ameliorarea funcţională semnificativă încă din primele ore de la debutul IMA.

Tratamentul inotrop pozitiv trebuie aplicat în formele cu insuficienţă ventriculară stîngă severă din clasa a II-a hemodinamică, fiind asociat tratamentului diuretic şi vasodilatator. Principala problemă este de a nu se produce o creştere exagerată a consumului miocardic de oxigen, astfel încît ameliorarea funcţiei de pompă să fie obţinută prin sacrificarea unei părţi din miocardul ischemic la risc. Dacă dozele de medicament tonicardiac nu sînt exagerate, atunci creşterea debitului cardiac şi reducerea stazei pulmonare au efect favorabil asupra circulaţiei coronariene, aportul suplimentar de oxigen fiind superior cererii crescute datorită creşterii muncii inimii. Dacă însă indicaţia de tonicardiac a fost greşită, bolnavul neavînd stază şi/sau scădere de debit, stimularea inotropismului va precipita necrozarea miocardului la risc.

Glicozidele tonicardiace sînt indicate mai restrîns ca în trecut în IMA cu disfuncţie de pompă, datorită faptului că, avînd o acţiune inotrop pozitivă moderată, influenţează prea puţin miocardul aflat sub stimularea permanentă a catecolaminelor crescute la maxim în faza acută a infarctului. Digitalicele intravenoase îşi păstrează însă indicaţia majoră în tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare din infarct, în special fibrilaţia atrială. De asemenea, ele pot fi administrate în insuficienţa cardiacă congestivă din faza subacută şi cronică, atunci cînd hipercatecolaminemia a dispărut.

Beta-agoniştii cu efect inotrop pozitiv, în special dopamina şi dobutamina, sînt din ce în ce mai frecvent utilizaţi în IMA cu insuficienţă cardiacă, fiind droguri active şi uşor manevrabile. Ambele cresc net contractilitatea miocardică, dar, la doze similare (5 gamma/kilocorp/min.), dobutamina este mai eficace în ameliorarea indexului cardiac (Francis ş.a., 1983). O altă diferenţă remarcabilă este aceea că, la dobutamină, creşterea inotropismului este însoţită de reducerea presiunii de umplere a ventriculului stîng (PUVS), invers ca la dopamină, în care PUVS creşte. Efectul inotrop pozitiv al dobutaminei nu se înso-

Scanned with OKEN Scanner

țește de creșterea consumului miocardic de oxigen, nici de aritmii suplimentare, iar dimensiunile infarctului, estimate după curba CK-MB, nu cresc. Maekawa ș.a. (1983) au demonstrat creșterea fluxului colateral miocardic la administrarea de dobutamină.

Diversele asocieri medicamentoase sînt posibile și de dorit. Dopamina și nitroglicerina i.v. sînt, de mai mulți ani, folosite cu succes împreună, nitroglicerina reducînd PUVS și compensînd, astfel, unul din efectele nedorite ale dopaminei. Asocierea dobutaminei cu nitroglicerina i.v. a dat de asemenea rezultate foarte bune într-un studiu recent al echipei lui Mason (1983), obținîndu-se creșterea netă a debitului cardiac, concomitent cu reducerea PCP și menținerii TA la valori convenabile. De asemenea, a apărut logică asocierea dintre dopamină și dobutamină, prima cu efecte vasculare sistemice superioare dobutaminei (de exemplu, pe fluxul renal) care, însă, a stimulat mai mult inotropismul, fără risc aritmogen.

Numeroase alte substanțe stimulante ale inotropismului cardiac, cu sau fără proprietăți beta-mimetice, au fost experimentate în ultimii ani în faza acută a infarctului de miocard.

● Prenalterolul, cu structură asemănătoare cu aceea a catecolaminelor, acționînd ca beta-1-agonist cu efect cronotrop și aritmogenic minim, a fost eficace în IMA cu insuficiență de pompă, chiar și la pacienții care nu au răspuns la dopamină și dobutamină, determinînd creșterea indexului cardiac, a presiunii aortice medii, a gradientului de perfuzie miocardică și scăderea rezistenței vasculare periferice și pulmonare (Coma-Canella ș.a., 1984 ; Gregory ș.a., 1984).

● Amrimona, administrată la 3—24 ore de la debutul IMA, a redus semnificativ congestia pulmonară și presiunea de umplere a ventriculului stîng (Nelson ș.a., 1984 ; Verma ș.a., 1984).

● Milrinona a acționat similar, dar administrată oral (Moraghan ș.a., 1984).

● Sulmazolul (AR-L-115) este un drog inotrop pozitiv și cu proprietăți vasodilatatoare, care s-a dovedit că ameliorează performanța ventriculară chiar la pacienți cu insuficiență cardiacă foarte severă (Hagenmayer ș.a., 1984 ; Vincent ș.a., 1984).

● Ibopamina, derivată din dopamină, administrată oral, a crescut toleranța la efort concomitent cu ameliorarea anginei după infarct la bolnavi cu insuficiență cardiacă (Cadel ș.a., 1984).

● Forskolinul, derivat diterpenic cu efect inotrop pozitiv, a avut, experimental, un efect concomitent vasodilatator și de creștere a fluxului coronarian, astfel încît consumul miocardic de oxigen a rămas nemodificat (Sinderer ș.a., 1984).

● RO 136438 (Komajdo ș.a., 1984) a acționat asemănător.

● Danozon a avut efect beta-stimulator, concomitent cu inhibiția Na^+ — K^+ ATP-azei.

Studii clinice și experimentale sînt încă de întreprins pentru a confirma dacă aceste droguri noi îndeplinesc principalele deziderate necesare tratamentului insuficienței de pompă în infarctul de miocard — efect inotrop pozitiv pe aria ischemică, absența creșterii consumului miocardic de O_2 și a riscului de extensie a necrozei, absența efectului proaritmogen.

Clasa a III-a hemodinamică, care cuprinde bolnavi cu scădere tensională prin hipovolemie, poate fi omisă în absența monitorizării hemodinamice, hipovolemia fiind de obicei subclinică. Ea trebuie bănuită în caz de vărsături, sau transpirații abundente și în caz de exces de diuretice sau medicamente venoplegice (nitriți, opiacee). Tot în această clasă sînt incluși bolnavii cu IMA de ventricul drept, la care staza venoasă este însoțită de hipovolemie pulmonară, ventriculară stîngă și arterială sistemică.

Toți acești bolnavi, inclusiv cei cu IMA de ventricul drept, beneficiază spectaculos de supraîncărcare de volum (Dextran, ser fiziologic etc.), chiar dacă prin aceasta se riscă o agravare pasageră a stazei venoase sistemice. Ameliorarea umplerii ventriculului stîng este însă obiectul terapeutic major, care va duce, în final, concomitent cu creșterea debitului coronarian, la redresarea tensiunii arteriale. După ce presiunea capilară blocată atinge optimul terapeutic din infarct (18 mmHg, mai mare ca la individul normal, pentru a forța compliența ventriculară scăzută), este necesară reclasificarea hemodinamică a bolnavului, în vederea atitudinii terapeutice ulterioare.

Recunoașterea socului asociat infarctului de ventricul drept are o importanță extremă, deoarece mortalitatea este mult mai redusă decît în șocul cardiogenic adevărat (clasa a IV-a) (rata de supraviețuire este pînă la 60%) și justifică intervenții terapeutice active.

Clasa a IV-a hemodinamică — șocul cardiogenic (presiunea capilară blocată $>$ 18 mmHg, indexul cardiac $\leqslant$ 1,8 l/min./m^2 și presiunea arterială sistolică $<$ 80 mmHg) înglobează bolnavii cu infarcte întinse și evoluție severă.

Dopamina se utilizează larg, singură sau în combinație cu dobutamina (Dopamina la doze 10 µg/kgcorp/min. crește mai mult rezistența periferică și este mai adecvată decît dobutamina pentru restabilirea presiunii arteriale sistemice și a presiunii de perfuzie coronariană). Combinația celor două droguri la doza de 7,5 µg/kgcorp/min. s-a dovedit extrem de utilă, obținîndu-se creșterea presiunii arteriale, menținerea presiunii telediastolice a VS în limite normale și prevenirea creșterii consumului miocardic de O_2 (Richard și colab., 1983).

Prenalterolul s-a dovedit de asemenea eficace în șocul cardiogenic, chiar la bolnavi refractari la dopamină și dobutamină (Coma-Canella ș.a., 1984).

Asocierea medicamentelor inotrop pozitive cu unele vasodilatatoare și cu contrapulsații cu balon intraaortic este o metodă terapeutică de excepție, folosită în clasa a IV-a hemodinamică numai în unele situații în care există o complicație mecanică ce poate fi corectată chirurgical. La ceilalți bolnavi cu șoc cardiogen și infarct foarte întins, contrapulsația nu reușește să reducă mortalitatea extrem de ridicată, de-

Scanned with OKEN Scanner

oarece bolnavii devin dependenți de această manevră și nu supraviețuiesc după oprirea suportului hemodinamic. Totuși, s-au citat cazuri în care, după cîteva ore sau zile de contrapulsație, recuperarea unei părți din miocardul ischemic a permis o recuperare funcțională cu supraviețuirea bolnavului. Prognosticul pe termen lung a fost însă rezervat.

Tratamentul chirurgical — infarctectomia și revascularizația precoce — au dat unele rezultate în unele cazuri de IMA cu șoc cardiogen, dar mortalitatea operatorie și pe termen scurt a rămas foarte ridicată.

În concluzie, se poate aprecia că, din punct de vedere practic, diversele categorii hemodinamice de bolnavi cu infarct beneficiază astăzi de o varietate de manevre terapeutice mai mare decît în trecut. Pentru serviciile de cardiologie și medicină internă care nu au la dispoziție încă monitorizare hemodinamică, conducerea unei terapii active pe baza unor criterii clinice poate fi întrebuințată cu mult succes. Tensiunea arterială, frecvența ventriculară și staza pulmonară (apreciate prin examen fizic) constituie parametrii principali care conduc la alegerea variantei terapeutice optime. Simoons ș.a. (1983) au propus, bazați pe

TABELUL 27

Tratamentul hemodinamic al infarctului miocardic acut. Ghid clinic (după Simoons ș.a., 1983)

TA sistolică (cm Hg)	*Frecvența (b/min.)*		
	<60	*60—80*	*>80*
A. Fără semne de IVS			
>14	atropină nitroprusiat (*pacemaker*)	nitroprusiat	beta-blocant nitroprusiat
10—14	atropină (*pacemaker*)	—	beta-blocant
<10	atropină expansiune volum (*pacemaker*)	expansiune volum	expansiune volum
B. IVS ușoară			
>14	atropină nitroprusiat (*pacemaker*)	diuretice nitroprusiat	diuretice nitroprusiat
10—14	atropină (*pacemaker*)	diuretice	diuretice
<10	atropină dobutamină (*pacemaker*)	diuretice dobutamină	diuretice dobutamină

Scanned with OKEN Scanner

>14	atropină *pacemaker* nitroprusiat	diuretice nitroprusiat	diuretice nitroprusiat
10—14	atropină *pacemaker* (NG)	diuretice (NG)	diuretice (NG)
<10	*pacemaker* dobutamină contrapulsație	diuretice dobutamină contrapulsație	diuretice dobutamină contrapulsație

Observație: În clasa A, beta-blocantele vor avea ca scop menținerea AV între 60—80 bătăi/minut.

aceste criterii, un ghid terapeutic pe care îl sintetizăm în tabelul 21. Ni se pare că valoarea acestui îndreptar este deosebită pentru practica clinică.

Tratamentul complicațiilor mecanice ale IMA

Complicațiile mecanice ale infarctului miocardic acut au o evoluție severă și sînt însoțite de o mortalitate foarte ridicată.

Ruptura de mușchi papilar determină o insuficiență mitrală gravă, dar cu semne auscultatorii uneori reduse datorită presiunii atriale stîngi foarte mari; edemul pulmonar acut cu șoc cardiogenic se dezvoltă rapid. 33% dintre bolnavi mor imediat, 50% mor în primele 24 ore, iar la două luni mortalitatea este de 93%. Bolnavii care ajung, în timp util, într-o secție de chirurgie cardiacă pot beneficia de protezare valvulară și revascularizare *(by-pass)* de urgență.

Ruptura de sept interventricular, care apare la 0,5—2% din IMA, evoluează, de obicei, cu insuficiență cardiacă dreaptă și șoc cardiogenic, mai ales dacă se asociază și infarct de ventricul drept. Mortalitatea este de 24% în primele 24 ore și 67—82% la 2 luni. Intervenția chirurgicală de urgență dă rezultate medii (mortalitate postoperatorie 40—50%), dar dacă supraviețuiesc, bolnavii operați au evoluție bună pe termen lung (Gray ș.a., 1983).

Ruptura de perete ventricular apare în 1,5—8% din IMA și este responsabilă de 10—25% de decesele din infarct. Cei mai mulți bolnavi au evoluție rapid severă și mortală, cu hemopericard și tamponadă cardiacă. Dacă evoluția este subacută și permite timp suficient pentru intervenție chirurgicală, după pericardocenteză există posibilitatea suturii chirurgicale a miocardului rupt și se citează, în literatura ultimilor doi ani, mai multe cazuri de bolnavi care au supraviețuit peste un an după intervenția chirurgicală de acest tip.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea deceselor precoce în IMA (primele ore) se produc prin aritmii maligne (de obicei fibrilație ventriculară). Acestea constituie, de altfel, și cauza morții subite, înainte de spitalizare.

În primele zile de la debutul necrozei, terapia antiaritmică poate avea eficacitate variabilă, datorită unei situații speciale, legată de farmacocinetica generală a drogurilor în această fază a IMA. Se știe că, la debutul infarctului, există o cantitate crescută de acizi grași liberi în plasmă, care sînt competitivi cu medicamentele la legarea de proteinele lor purtătoare. Astfel, acizii grași dislocă drogurile, crescînd fracțiunea liberă, activă, a unor antiaritmice ca lidocaina, chinidina, propranololul, fenitoina, disopiramida (Kessler ș.a., 1983). De aici și riscul crescut de toxicitate a acestora. În schimb, procainamida, care nu este legată decît într-o mică măsură, nu prezintă acest risc. După primele 24 ore de la debutul necrozei, încep să crească alfa-1-glicoproteinele, care vor lega xilina, disopiramida și celelalte droguri, de unde necesitatea creșterii dozei pentru a compensa reducerea fracțiunii plasmatice libere și active a acestor antiaritmice.

Aritmiile supraventriculare sînt relativ mai rare în IMA și, în general, semnificația lor prognostică se corelează cu alterarea coexistentă a funcției de pompă. Utilizarea beta-blocantelor în tahicardia sinusală la bolnavii din subgrupa I. B. Forrester este indicată de elecție și, în ultimii ani, a fost documentat efectul favorabil al beta-blocantelor administrate precoce în IMA necomplicat, pentru reducerea ariei de necroză. La pacienții care au contraindicație de beta-blocante, un nou drog — alinidina, un derivat de clonidină — se utilizează pentru reducerea frecvenței cardiace și, deci, a consumului miocardic de oxigen, fără efect de depresie miocardică. Blocantele de calciu — verapamilul și, mai nou, diltiazemul i.v. — s-au dovedit foarte eficace în tratamentul tahiaritmiilor paroxistice supraventriculare (Betriu, 1983), ca și amiodarona parental, a cărei eficiență este, în prezent, unanim recunoscută (Rosenbaum ș.a., 1984; Platon ș.a., 1984; Frank ș.a., 1984; Kaski ș.a., 1984; Horowitz ș.a., 1984; Borgrefe ș.a., 1984; Brown ș.a., 1984; Finzi ș.a., 1984). Unele studii atrag, totuși, atenția asupra potențialului miocardodepresor al amiodaronei i.v. în IMA cu insuficiență ventriculară stîngă (Benaim ș.a., 1984; Pfisterer ș.a., 1984). Din experiența noastră (Gherasim ș.a., 1981), amiodarona poate fi administrată cu relativă siguranță chiar la bolnavii cu IMA și disfuncție moderată de pompă, dacă indicația antiaritmică este majoră. Am observat un singur caz de hipotensiune pasageră, la o bolnavă cu insuficiență ventriculară severă. Indicațiile majore ale amiodaronei în IMA ar fi în tahiaritmiile supraventriculare asociate cu extrasistole ventriculare sau tahicardie ventriculară, precum și în aritmiile ventriculare periculoase, rezistente la lidocaină.

Aritmiile ventriculare, de departe mult mai frecvente în faza acută a IMA, ca și după IMA, rămîn, în continuare, una din complicațiile majore ale infarctului atît prin alterările hemodinamice produse, cît, mai ales, prin potențialul letal major dat de evoluția posibilă spre fibrilație ventriculară (FV) sau asistolă.

Scanned with OKEN Scanner

În prevenirea fibrilației ventriculare înainte de spitalizare, cînd incidența acestei aritmii este maximă, xilina s-a dovedit a fi antiaritmicul de elecție. Administrarea a 400 mg xilină intramuscular produce niveluri serice eficiente și a scăzut de trei ori incidența FV pe un grup de 1534 bolnavi cu IMA (Lie ș.a., 1984).

În spital, administrarea de rutină a xilinei în scop preventiv a fost controversată. Faptul că aproape jumătate din FV primare nu sînt precedate de aritmii premonitorii și, invers, faptul că extrasistole ventriculare periculoase au fost, adeseori, prezente la bolnavi care nu au dezvoltat FV, ar pleda pentru administrarea de rutină a xilinei, în special în primele 12 ore de la debutul IMA. O a doua problemă este dată de eficiența reală a xilinei în prevenirea FV. Mai multe studii consideră că administrarea unui bolus de 100 mg i.v. (pentru atingerea concentrației de „steady state"), urmată de o perfuzie continuă de minimum 3 mg/min., conferă protecție convenabilă. La virstnici (peste 70 ani) sau la bolnavi cu insuficiență cardiacă sau șoc, dozele trebuie reduse la jumătate. Evitarea supradozării este necesară, cu atît mai mult cu cît unii autori (Dunn ș.a., 1984) consideră că xilina nu este totuși lipsită de riscuri, hipotensiunea și chiar asistola fiind mai frecvente la bolnavii tratați față de lotul martor.

Studii controlate, publicate în ultimii ani, tind să arate diferențe statistic semnificative, privind prognosticul pe termen scurt la bolnavii tratați antiaritmic preventiv. Se pare că un episod de FV este însoțit de o reducere ulterioară persistentă de performanță ventriculară, iar un episod de resuscitare electrică mărește masa miocardică necrozată, nu atît prin lezarea electrică, posibilă și ea, cît prin reducerea dramatică a perfuziei coronariene de-a lungul întregului episod de resuscitare. În consecință, contrar a ceea ce se afirma acum cîțiva ani, tratamentul antiaritmic preventiv cu xilină pare o atitudine logică în IMA. Durata minimă a acestuia ar fi de 48 ore, prelungindu-se la bolnavii care, în acest interval, au prezentat, totuși, episoade antiaritmice ventriculare.

Noi droguri antiaritmice au fost testate în profilaxia FV în IMA : mexiletina și tocainida (derivate din lidocaină), lorcainida, encainida și flecainida. Hellerstrand (1984), într-un studiu amplu, conchide că toate aceste droguri par a fi eficace în prevenirea tahiaritmiilor ventriculare, dar nu s-a demonstrat, însă, efectul lor de reducere a mortalității, nici valoarea lor profilactică superioară față de xilină. Aceasta s-ar putea explica prin faptul că proprietățile antiaritmice ale drogurilor, măsurate prin reducerea extrasistolelor complexe la monitorizarea Holter, pot fi diferite de proprietățile antifibrilatorii. Ar exista, astfel, o explicație și pentru relativa ineficiență a terapiei antiaritmice în reducerea morții subite la bolnavii cu risc crescut (supraviețuitorii resuscitați după fibrilație ventriculară asociată cu IMA transmural, sechelarii de IM, bolnavii cu tahicardie ventriculară recurentă).

Alte medicamente antiaritmice sînt folosite pentru tratamentul curativ al aritmiilor ventriculare periculoase.

Dintre acestea, amiodarona rămîne, după mai bine de 10 ani de utilizare clinică, un antiaritmic de referință. Numeroase studii atestă

Scanned with OKEN Scanner

eficacitatea sa remarcabilă atît în faza acută a IMA, cît și în tratamentul cronic, după externare. Forgas ș.a. (1983) au demonstrat că amiodarona este eficace în aritmiile ventriculare rezistente la alte antiaritmice, iar Schwartz ș.a. (1983) au folosit-o în tratamentul tahicardiei ventriculare recurente, chiar la bolnavi cu performanță ventriculară deprimată. Așa cum am arătat, și noi considerăm că o disfuncție moderată de pompă nu constituie o contraindicație pentru administrarea amiodaronei. Folosind drogul la peste 20 de bolnavi cu tahiaritmii supraventriculare și ventriculare rezistente la alte antiaritmice sau care aveau contraindicații pentru acestea, amiodarona a fost eficace, cu excepția unui singur caz, în toate situațiile (Gherasim ș.a., 1981).

Propafenona, un medicament mai nou, are o eficacitate antiaritmică probabil asemănătoare amiodaronei, fiind excelent tolerată, dar cu dezavantajul lipsei unei forme injectabile (de Soyzo ș.a., 1984 ; Tamargo ș.a., 1984). Noi am folosit propafenona la peste 20 de bolnavi cu IMA și extrasistole ventriculare periculoase și, în cîteva cazuri, ca tratament preventiv după FV primară, uneori chiar după recurențe de FV în IMA. Cu excepția unui singur bolnav, care a decedat prin șoc cardiogen cu extrasistolie ventriculară polimorfă, nu am înregistrat accidente antiaritmice sub propafenonă. Uneori, am asociat propafenona cu amiodarona, cu mexiletilul sau cu xilina i.v., în primele ore după FV, cu o toleranță excelentă a asocierii de droguri, concomitent cu o eficacitate maximă. Diprofenona, un analog al propafenonei, este, de curînd, folosită în aritmiile tardive de reperfuzie din IMA, avînd efect aritmic ridicat, concomitent cu acțiune hemodinamică neglijabilă (Gülker ș.a., 1984).

Disopiramida, de curînd folosită în perfuzii intravenoase (1 mg/kilocorp/oră) a produs o reducere cu 50% a extrasistolelor ventriculare periculoase (Simpson ș.a., 1983). Alți autori dau o eficacitate mai ridicată a medicamentului, dar este de remarcat acțiunea sa inotrop negativă semnificativă, care îl face inutilizabil în IMA cu disfuncție de pompă manifestă. Noi am folosit disopiramida orală (400—800 mg/zi) în IMA cu cord compensat, fără accidente, dar cu eficacitate medie (70%) pe extrasistolia ventriculară periculoasă (Gherasim și Cinteză — Tașkent, 1985). Este probabil că disopiramida are indicație mai importantă numai în asocierile de aritmii supraventriculare și ventriculare, eficacitatea ei fiind similară în ambele etaje.

Un alt medicament antiaritmic, din ce în ce mai des folosit în IMA, este etmozina. Ea a redus cu 80% aritmia extrasistolică ventriculară complexă (Pratt ș.a., 1983), a stopat tahicardia joncțională prin reintrare (Chazov ș.a., 1984) și a fost superioară disopiramidei într-un studiu controlat (Pratt ș.a., 1984) asupra extrasistoliei ventriculare frecvente. Etmozina nu are efecte secundare importante și pare unul din antiaritmicile de elecție pentru aritmiile combinate, atriale și ventriculare, fiind la fel de eficientă în ambele categorii de tulburări de ritm.

Alte medicamente antiaritmice noi, de curînd folosite, sînt clofilium fosfat (compus cuaternar de amoniu), eficace atît în aritmii ventriculare, cît și supraventriculare (Greene ș.a., 1983) și BRB-I-28, care a fost superior xilinei în tratamentul unor aritmii ventriculare periculoase, într-un studiu recent publicat (Scherlog ș.a., 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Blocanții de calciu au acțiune antiaritmică notabilă în IMA, probabil nu atît datorită proprietăților electrofiziologice intrinseci, cît prin ameliorarea perfuziei și metabolismului miocardic. Această ipoteză pare valabilă pentru nifedipină (Lubbe ș.a., 1983 ; Crome ș.a., 1984) sau pentru diltiazem (Gülker ș.a., 1983), medicamente fără acțiune antiaritmică în afara ischemiei acute. Un alt blocant de calciu recent folosit cu succes în aritmiile însoțite de insuficiență cardiacă este bepridilul (Tayama ș.a., 1984 ; Flammary ș.a., 1984).

Tot datorită efectelor favorabile asupra perfuziei coronariene se poate explica, în cea mai mare parte, proprietatea nitroglicerinei injectabile de a reduce numărul extrasistolelor pericul[illegible] Bussman ș.a., 1984) și de a crește pragul FV în IMA. În sfîrșit, beta-blocantele pot fi folosite ca antiaritmice în faza acută a IMA, atît datorită efectelor intrinseci, cît și datorită acțiunii favorabile pe metabolismul miocardic. Administrarea lor trebuie însă limitată la bolnavii cu cord compensat, iar eficacitatea lor pe aritmiile ventriculare pare inferioară unor medicamente cu acțiune antiaritmică specifică (xilina, amiodarona, propafenona etc.).

O observație aparte merită manevrele electrice de resuscitare în IMA. Șocurile electrice, repetate la intervale scurte de timp, produc zone de micronecroză miocardică asemănătoare celor induse de isoproterenol, cu acumulare de Ca^{2+} în aceste zone și cu eliberare de CK. Un protector specific al acestor leziuni ar fi verapamilul, care reduce influxul de Ca^{2+} intracelular în zona lezată și ameliorează contractura ischemică (Patton ș.a., 1984). Pentru a evita neajunsurile electroconversiei externe, de curînd au început să fie comunicate rezultatele conversiei electrice endocavitare, cu ajutorul unor catetere transvenoase fixate în ventriculul drept. Acestea au fost implantate la bolnavii care nu au răspuns la tratament antiaritmic medicamentos și FV sau tahicardia ventriculară recurentă au fost convertite prin microșocuri electrice (0,03—2—10 j), repetate la nevoie fără risc de leziune (Nathan ș.a., 1984 ; Sakseno ș.a., 1984). De altfel, în ultimii ani au început să fie publicate și primele succesc ale defibrilatorului automat implantabil la om, dar această modalitate terapeutică, ce aduce noi perspective în prevenirea morții subite, se adresează în special terapiei antiaritmice în ambulator, care nu constituie obiectul acestui subcapitol.

În concluzie, tratamentul antiaritmic în IMA, care a putut fi atacat cu succes încă de la inaugurarea unităților coronariene intensive, cunoaște, în prezent, noi dimensiuni. Se poate considera că tratamentul preventiv al fibrilației ventriculare primare trebuie aplicat de rutină, deoarece aritmiile premonitorii lipsesc în peste jumătate din cazuri. Xilina, și, în caz de insucces, derivații acesteia, precum și amiodarona sau propafenona s-au dovedit medicamente antiaritmice pe etaj ventricular cu o eficacitate remarcabilă în IMA. Numeroase alte droguri sînt în curs de experimentare sau de confirmare a eficacității în trialuri clinice întinse. Tehnicile de electroconversie se deplasează spre conversie endocavitară, fie prin cateter temporar, fie prin defibrilator implantabil, pentru a se evita efectele nocive ale șocurilor electrice externe.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul complicațiilor tromboembolice în infarctul miocardic acut

Asocierea între infarctul miocardic și fenomenele tromboembolice este de mult recunoscută. Mombelli ș.a. (1984) au arătat că în IMA există nivele crescute ale fibrinopeptidului A plasmatic, produs specific al clivării fibrinogenului sub acțiunea trombinei, dovedind activarea trombinei și intensificarea formării de fibrină în faza precoce a infarctului. Acest proces ar putea reflecta ocluzia coronară trombotică, tromboza parietală intraventriculară în zona unui infarct transmural, sau dezvoltarea precoce a trombilor venoși.

Terapia anticoagulantă, care s-ar putea adresa oricăruia din aceste fenomene, constituie încă un subiect de controversă.

Utilitatea heparinei în influențarea procesului trombotic coronarian a fost contestată pe bază experimentală și clinică. Cu toate acestea, succesul tratamentului anticoagulant în prevenirea trombozei coronariene după recanalizarea coronariană medicamentoasă sau mecanică (discutate într-un subcapitol precedent), ridică mari semne de întrebare asupra afirmației mai vechi, conform căreia anticoagularea nu ar putea preveni tromboza arterială, ci doar pe cea venoasă. Probabil că rolul anticoagulării în tratamentul trombozei coronariene ar putea fi reconsiderat în viitorul apropiat.

Prevenirea trombozei intraventriculare și a emboliilor sistemice constituie o altă indicație posibilă de anticoagulare în IMA. Studiile ultimilor ani au fost categorice în a afirma că în infarctele anterioare întinse, în special cele cu prindere apicală sau cu formare de anevrism, incidența trombozei ventriculare poate să se apropie de 25%. De asemenea, se consideră că anticoagularea ar stabiliza acești trombi, evitînd emboliile sistemice, și, ulterior, ar contribui la liza trombului sau la organizarea sa, cu epitelizare.

Studii recente nu confirmă, însă, eficacitatea anticoagulării în prevenirea trombozelor murale (Eigler ș.a., 1984 ; Cokkinos ș.a., 1984), găsind diferențe nesemnificative față de loturile martor (Gueret ș.a., 1984). Prevenirea trombozării ventriculare nu constituie un scop în sine dacă se evită, totuși, dezvoltarea unui tromb masiv, cu consecințe mecanice sau a unui tromb friabil cu consecințe embolice. Kothari ș.a. (1984) au arătat totuși că emboliile sistemice au apărut într-o proporție de 5,5% în IMA, independente de tratamentul anticoagulant, dar și independente de prezența trombilor ventriculari. Explicația acestei eventuale ineficiențe a heparinoterapiei în prevenirea trombozei ventriculare nu este clară. Se pare că în faza precoce a IMA există necesități crescute de heparină prin *clearance* crescut, prin inhibarea heparinei de către factorul 4 plachetar sau printr-o alfa-glicoproteină plasmatică, astfel că dozele de 20 000 U./zi nu sînt totdeauna eficace. Acest fapt a fost dovedit prin reducerea la unii bolnavi pînă la normalizare a fibrinopeptidului A, *marker* biologic al activării formării de fibrină în IMA, cînd s-au crescut dozele zilnice de heparină. S-a observat, de asemenea, o creștere bruscă a nivelelor plasmatice ale fibrinopeptidului A la întreruperea tratamentului anticoagulant (Mombelli ș.a., 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Noi am constatat o incidență *post-mortem* a trombozelor ventriculare în IMA de 11%, localizarea fiind întotdeauna anterioară (Gherasim ș.a., 1982). Deoarece am înregistrat mai multe accidente embolice sistemice la bolnavi tineri, am început să folosim sistematic anticoagularea în infarctele anterioare, precum și în infarctele întinse, indiferent de localizare, în absența contraindicațiilor generale de heparinoterapie. Folosim doze de 30 000 U. heparină în primele 48 de ore, apoi trecem, progresiv, la anticoagulare orală pe o perioadă de 2—3 luni. La bolnavii la care tratamentul anticoagulant a fost corect condus, nu am mai observat, pînă în prezent, accidente embolice.

Tratamentul anticoagulant în prevenirea trombozelor venoase profunde și a tromboembolismului pulmonar rămîne o indicație cert stabilită. Anticoagularea trebuie, de aceea, aplicată în cazurile de IMA cu insuficiență cardiacă globală, cu imobilizare prelungită la pat sau cu patologie venoasă asociată.

Tratamentul trombolitic pe cale generală, aplicat în prezent în unele cazuri pentru recanalizarea coronariană, ar putea oferi o alternativă anticoagulării în prevenirea sau tratarea fenomenelor tromboembolice în IMA. Eigler ș.a., (1984) și Shah ș.a. (1984) au observat, într-adevăr, reducerea incidenței trombilor intraventriculari în aceste condiții, iar Friedman ș.a. (1984) au demonstrat chiar că tromboliza locală intracoronariană cu streptokinază a contribuit la reducerea semnificativă a incidenței complicațiilor embolice sistemice.

În consecință, tratamentul fenomenelor tromboembolice în IMA constituie încă un domeniu de controversă și este previzibil că, în curînd, va fi posibilă o atitudine terapeutică eficace prin asocierea succesivă și convenabilă a terapiei trombolitice și anticoagulante.

Evaluarea bolnavului cu IMA la externare

Mobilizarea bolnavului după IMA era, clasic, recomandată după 12—14 zile de la debut. Numeroase studii au încercat să dovedească faptul că, în cazurile necomplicate, mobilizarea precoce la 5—10 zile nu afectează mortalitatea și prognosticul pe termen scurt. Așa cum am arătat, demonstrarea constantă în ultimii ani a prezenței extensiei necrozei la circa 20% din bolnavii cu IMA, la un interval mediu de 5—10 zile de la debut, ridică o serioasă obiecție asupra mobilizării precoce, mai ales că extensia nu prezintă adeseori fenomene premonitorii. În absența publicării unor studii concludente privind influența mobilizării precoce asupra mortalității și morbidității pe termen lung, aceasta trebuie privită în prezent cu circumspecție.

La externare, Braunwald (1980) încadrează bolnavii cu infarct în 6 categorii mari de risc : de aritmie, de reocluzie, de insuficiență de pompă, de spasm, de disfuncție plachetară, risc minim. Fiecare din aceste categorii beneficiază de investigații specifice și are un prognostic diferit. Bolnavii cu risc minim ar trebui evaluați de asemenea neinvaziv, și proba de efort ECG la externare pare o modalitate simplă și eficientă în acest scop, fiind în concepția promotorilor ei o investigație lipsită de risc. Există numeroase alte alternative de explorare neinva-

Scanned with OKEN Scanner

zivă și invazivă cu indicații specifice. Spațiul editorial nu permite o discutare amănunțită a acestora.

De altfel, evaluarea bolnavului cu infarct miocardic acut la externare reprezintă, de fapt, primul pas în tratamentul și reabilitarea bolnavului ambulator sechelar de infarct și constituie obiectul unui alt domeniu al cardiologiei, de mare actualitate și cu o deosebită finalitate practică.

Bibliografie selectivă*

1. Factorii de risc și infarctul miocardic la tineri

1. BASHOUR T. T., HAKIM O., CHENG T. O. — *Amer. Heart J.*, 1983, *106*, 609—613.
2. BASHOUR T. T., KABBANI S. S., BREWSTER H. P. și colab. — *Amer. Heart J*, 1983, *106*, 780—785.
3. BATEMAN T. M., CZER L. S. C., GRAY R. J. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1983, *106*, 1 421—1 426.
4. BERTRAND M. E., LABLANCHE J. M., TILMANT P. Y. și colab. — *Eur. Heart J.*, 1983, *4*, 532—535.
5. BRAUNWALD E., KLOUER R. A. — *Circulation*, 1982, *66*, 1 146—1 149.
6. CHIERCIA S., DAVIES G., BERKENBOOM G. și colab. — *Circulation*, 1984, *69*, 8—14.
7. COHEN G. — *Amer. Heart J.*, 1983, *106*, 606.
8. DALEN J. E., OCKENE I. S., ALPERT J. S. — *Amer. Heart J.*, 1982, *104*, 1 119—1 121.
9. ELLIS S. G., WYNEHE J., BRAUNWALD E. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1984, *107*, 13—19.
10. ENGEL H. J., ENGEL E., LICHTLEN P. R. — *Eur. Heart J.*, 1983, *4*, 1—8.
11. FITZGERALD A. G., SMITH B., PEDERSEN K. A. și colab. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, *310*, 1 065—1 068.
12. GEFT I. L., FISCHBEIN M. C., NIUOMIYA K. și colab. — *Circulation*, 1982, *66*, 1 150—1 153.
13. JUGDUTT B. I., STEVENS G. F., ZACKS D. J. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1983, *106*, 757—760.
14. LANGE R., WARE J., KLONER R. A. — *Circulation*, 1984, *69*, 400—408.
15. MEHTA J., MEHTA P. — *Amer. Heart J.*, 1982, *103*, 49—53.
16. MICHOROWSKI B., CEREMUZYNSKI L. — *Eur. Heart J.*, 1983, *4*, 259—264.
17. PICHARD A. R., RENTROP Z. C. R., HOLT J. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1983, *106*, 687—692.
18. ROGERS W. J., HOOD W. P. Jr., MANTLE J. A. și colab. — *Circulation*, 1984, *69*, 338—349.
19. SORKIN R. P., TOKARSKY J. M., SMITH M. J. H. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1982, *104*, 1 255—1 261.
20. TAKATSU Y., YUI Y., HATTORI R. și colab. — *J.A.C.C.*, 1984, *3*, 530.

* Spațiul tipografic nu a permis indexarea tuturor titlurilor bibliografice; lucrările citate în text și care nu se regăsesc în această selecție sînt disponibile la autori.

Scanned with OKEN Scanner

184. MOMBILLI G., HOF V. I., HAERBERLI A. și colab. — *Circulation*, 1984, *69*, 684—689.
185. NELSON G. I. C., SILKE B., AHUJO R. C. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1984, *107*, 1 202—1 209.
186. POPAT K. D., PITT B. — *Amer. Heart J.*, 1982, *103*, 485—489.
187. PRATT C., GOWIG J. B., VRANCIA M. J. — *Circulation*, 1984, *69*, 289—297.
188. PRATT C. M., YEPSEN S. C., TAYLOR A. A. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1983, *106*, 85—91.
189. RICHARD C., RICOME J. L., RIMAILHO A. și colab. — *Circulation*, 1983, *67*, 620—625.
190. ROMSON J. L., HOOK B. C., RIGOT V. H. și colab. — *Circulation*, 1982, *66*, 1 002—1 011.
191. ROSENBAUM M. B., CHIALE P. A., HAEDO A. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1983, *106*, 957—964.
192. SANTINELLI V., CHIARILLO M., STANISLAO M. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1983, *105*, 680—687.
193. SCHERLAG B. J., BRACHMANN J., LAZZARA B. și colab. — *J.A.C.C.*, 1984, *3*, 541.
194. SCHOLL J. M., FENOI A. C. și colab. — *Eur. Heart J.*, 1984, *5*, suppl. 1, 53 (abstr.).
195. SCHWARTZ A., SHEN E., MORADY F. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1983, *106*, 848—856.
196. SHARPE D. N., MURPHY J., COXON R. și colab. — *Circulation*, 1984, *70*, 271—278.
197. SIMOONS M. L., SERRWYS P. W., FIORETTI P. și colab. — *Eur. Heart J.*, 1983, *4*, suppl. D, 129—136.
198. SIMPSON R. J., FOSTER J. R., BENGE C. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1983, *106*, 505—508.
199. TWEDDEL A. C., JOHNSSON G., PRINGLE T. H. și colab. — *Eur. Heart J.*, 1983, *4*, 699—705.
200. VERMA S. P., NELSON G. I. C., HAFIZULLA M. și colab. — *Eur. Heart J.*, 1984, *5* suppl., 17 (abstr).
201. WATSON R. D. S., GLOVER D. R., PAGE A. F. J. și colab. — *Amer. Heart J.*, 1984, *108*, 496.
202. WINKLE R. A., STINSON E. B., BACH S. M. jr. și colab. — *Circulation*, 1984, *69*, 766—771.

Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi privind pericarditele

A. MIHAIL

Principalele aspecte etiologice

Cel ce doreşte să prezinte o sinteză a actualităţilor privind suferinţele pericardului, trebuie să facă, în mod obligatoriu, o primă referinţă la etiologia acestora.

Dacă, pentru a răspunde la această problemă, pe lîngă experienţa personală, se impune un sprijin sau unele opinii autorizate, atunci comparaţia se poate face şi între datele oferite în două manuale devenite clasice, „Diseases of the Heart" al lui Ch. Friedberg şi „Heart Diseases" al lui E. Braunwald

În urmă cu 3—4 decade, etiologia era dominată de pericarditele din cursul reumatismului articular acut (peste 40%), urmate de pericarditele bacteriene (peste 25%), din care pericardita tuberculoasă reprezenta cca 7%, pericarditele nespecifice benigne sau din cursul infarctului miocardic acut reprezentau mai puţin de 10%, iar cele din cursul uremiei şi bolilor de colagen în jur de 3%.

În zilele noastre, etiologia pericarditelor este dominată de infecţiile virale, urmate de pericarditele bacteriene, uremice, traumatice, cele din sindromul postinfarct miocardic şi sindromul postpericardotomie, pericarditele neoplazice şi cele zise idiopatice.

Au scăzut, evident, pericarditele din cursul reumatismului articular acut (dat fiind şi scăderea frecvenţei acestei îmbolnăviri), din cursul infecţiei tuberculoase sau pericarditele cu piogeni. Se constată o creştere evidentă a pericarditelor virale şi a celor zise idiopatice, din cursul uremiei, al bolii neoplazice, din cursul sindromului postpericardotomie sau al traumatismelor toracice.

Este foarte probabil ca pericardita satelită infarctului de miocard să fie mai frecventă decît se diagnostichează în realitate, după cum este cert că se face un diagnostic mai frecvent al pericarditelor ce însoţesc unele boli de sistem şi, în special, cele ce însoţesc boala lupică.

Deşi incidenţa pericarditei reumatismale a scăzut apreciabil la adult, pentru copii aceasta continuă să fie una din cauzele principale.

Scanned with OKEN Scanner

Este de semnalat pericardita ce complică poliartrita reumatoidă și aceasta cu atît mai mult cu cît pericardita din poliartrita reumatoidă reprezintă o cauză importantă de pericardită la copil, iar la adult, adesea, este trecută cu vederea. Asupra acestui aspect vom reveni.

Merită, de asemenea, a fi semnalate pericarditele din cursul administrării unor droguri, în care este vorba de un mecanism de sensibilizare, imunoalergic, ca în cazul administrării unor antibiotice sau a unor antitumorale sau al altor droguri cum ar fi hidralizina și procainamida, care determină un sindrom „lupus-like".

Într-un studiu anatomoclinic, pe care l-am realizat împreună cu colectivul de cadre didactice din disciplina noastră, analizînd frecvența și etiologia suferințelor pericardice am remarcat :

Prezența hemopericardului în 61 cazuri, din totalul de 123 — cca 50%

Pericardita neoplazică în 24 cazuri reprezentînd cca 20%

Pericardita adezivă în 10 cazuri reprezentînd cca 8%

Pericardita septică în 8 cazuri reprezentînd cca 6,5%

Pericardita tuberculoasă în 6 cazuri reprezentînd cca 5%

Pericardita uremica în 4 cazuri reprezentînd cca 3,2%

Pericardita din infarctul miocardic acut în 4 cazuri reprezentînd cca 3,2%

Pericardita de origine nedeterminată în 6 cazuri reprezentind cca 5%

Datele trebuie interpretate cu discernămînt, deoarece o parte din hemopericarduri sînt consecința infarctului miocardic acut, complicat de ruptură (27 cazuri) ; pericarditele uremice sînt mult mai frecvente, dar bolnavii nu ajung la necropsie (decesul se petrece acasă) ; pericarditele din cursul infarctului sînt mai numeroase, dar decesul celor cu infarct se realizează cel mult în cca 20% din cazuri în perioada acută a bolii.

Totuși aceste date ale noastre permit unele concluzii :

— *frecvență relativ mare a interesării pericardului :* din 1334 necropsii, în 123, ceea ce reprezintă 7,11% ;

— *frecvența mare a hemopericardului :* 61 cazuri, aproape 50% ;

— *frecvența relativ mare a pericarditelor neoplazice :* 24 cazuri, cca 20%.

Un alt aspect, care se impune a fi semnalat, se referă la noile condiții de investigare, ce conduc la un diagnostic de mare acuratețe.

Au fost reconsiderate metodele clasice, stabilindu-se aportul și limitele acestora, cum ar fi, în special, investigarea clinică și radiologică și s-a subliniat aportul metodelor noi, în special ecografia, radioizotopii și cateterismul cardiac.

De asemenea, s-au făcut progrese remarcabile privind terapia, iar experiența căpătată a dus la unele codificări, aproape unanim acceptate. Ne referim, pe de o parte, la antibiotice și chimioterapice, precum și la corticoizi și antiinflamatorii nespecifice, dar și la posibilitățile deosebite, oferite de chirurgia cardiovasculară.

Scanned with OKEN Scanner

Ce se mai poate spune astăzi despre *pericardita reumatismală?* Diagnosticul său nu pune probleme, cînd suferința pericardică survine într-un tablou clinic clasic de reumatism articular acut (RAA) și, mai ales, într-un context de cardită reumatismală.

Dar, pe de o parte, nu totdeauna tabloul clinic al RAA este cel clasic, iar pe de altă parte, pericardita reumatismală poate fi ignorată sau să fie etichetată ca pericardită idiopatică benignă.

Este de menționat că incidența RAA a scăzut mai înainte de a se fi introdus profilaxia sa cu sulfonamide sau de era antibioticelor, adică de introducerea în profilaxie și tratament a penicilinei. Incontestabil că factorul care a jucat un rol important a fost îmbunătățirea condițiilor socio-economice ale populației.

În diagnosticul RAA, este clasic pentru unii de a se ghida după criteriile Jones (J A.M.A., 1964, *126,* 481), după criteriile formulate de Rutstein și colab.((Circulation, 1956, *13,* 817) și revizuite de Stollerman și colab. (Circulation, 1965, *32,* 664).

Incontestabil, aceste criterii sînt foarte utile, dar nu pot cuprinde toate aspectele clinice, unele de subtilitate, sub care se poate prezenta RAA. Este suficientă de amintit că tabloul clinic clasic se baza pe: *infecția streptococică faringoamigdaliană,* care preceda cu cca 2 săptămîni manifestările articulare, urmată de *poliartrită cu cunoscutele caractere semiologice* și de *febră.*

Acest tablou clinic, dacă nu se intervenea energic terapeutic, se completa cu apariția carditei reumatismale.

Este de menționat că în perioada de debut a RAA pot interveni reale dificultăți de diagnostic și nu rareori clinicianul, chiar cel cu experiență, poate oscila între o artrită reumatoidă sau un lupus eritematos diseminat în faza de debut.

Dar tabloul clinic clasic menționat se poate reduce la *simple artralgii, discretă subfebriculă,* iar *cardita* să fie *asimptomatică* sau să fie evidențiată numai printr-un examen clinic sistematic și țintit, cînd se pun în evidență suflurile sau unele anomalii de ritm.

Uneori, prinderea cordului se poate exprima numai prin interesarea pericardului, care, în mod clasic, se exprimă clinic prin durere pericardică, frecătura pericardică și/sau modificări ECG și radiologice. Într-un tablou clinic atipic de RAA însoțit de pericardită, adesea diagnosticul care se elaborează este cel de pericardită benignă idiopatică.

Pericardita din cursul RAA este fie o pericardită fibrinoasă, fie o pericardită exsudativă cu lichid, care rar este abundent și foarte rar se complică de tamponadă cardiacă.

Această pericardită *per se* nu este periculoasă decît atunci cînd se asociază cu miocardita sau endocardita reumatismală sau cu ambele, „guilt by association" după expresia fericită a unui autor american.

Pericarditele bacteriene erau odinioară dominate de pericardita purulentă pneumococică, mai rar de cea gonococică, stafilococică sau streptococică. În prezent, aceste pericardite, deși au devenit mult mai rare, dat fiind acuratețea diagnosticului și posibilitățile terapeutice (pericardectomie + antibiotice), au căpătat unele particularități, care se cer a fi cunoscute:

Scanned with OKEN Scanner

— *lărgirea sferei agenților etiologici* ce pot determina o pericardită purulentă; astfel, pe lîngă pneumococ, streptococ, stafilococ se includ: meningococul, unele specii de germeni gramnegativi (Salmonele, *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pasteurella tularensis, Haemophilus influenzae*);

— *căi de transmitere mai variate: infecție directă prin plagă penetrantă cardiacă*, prin *contiguitate* de la o infecție pleurală sau pulmonară sau după o intervenție toracopulmonară, pe *cale limfatică*, dar mai ales *hematogenă*, cum se întîmplă în stările septicemice, sau *prin extindere* de la un focar subdiafragmatic;

— aceste pericardite sînt de regulă purulente și relativ rapid (în cîteva zile) *se pot complica cu tamponadă cardiacă*;

— adesea *procesul inflamator pericardic se extinde la structurile tisulare din vecinătate*, în special la țesutul conjunctiv mediastinal; astfel se ajunge, în afara îngroșării mai mult sau mai puțin importante a foițelor pericardice la aderențe între cele 2 foițe conducînd la pericardită constrictivă, la aderențe cu structurile înconjurătoare, adică la mediastinopericardită adezivă;

— *în tabloul clinic există cîteva particularități:* uneori acesta este dominat de manifestările septicemice (în special în pericarditele purulente produse pe cale hematogenă), alteori este dominat de manifestările pulmonare (în cazul pneumoniilor sau al suferințelor pleurale). *Durerea pericardică* este un simptom adesea foarte discret sau absent; cercetată cu grijă, este totuși prezentă într-o cincime din cazuri. *Tahicardia* este prezentă aproape în toate cazurile, în timp ce *frecătura pericardică* se remarcă în cca 1/2 din cazuri;

— *explorarea prin puncție pericardică este necesară*, atît pentru confirmarea etiologică a diagnosticului, cît și în scop terapeutic;

— experiența a arătat că *antibioterapia este eficientă numai cînd asociază și pericardectomia*, care trebuie să fie cît mai precoce.

Pericardita tuberculoasă a fost una din entitățile clinice cele mai studiate atît în epoca preantibiotică, cît, mai ales, în epoca imediată descoperirii antibioterapiei și chimioterapiei specifice și a generalizării intervențiilor pe torace și cord. Date recente de referință asupra acestei probleme se pot obține din 3 tratate de cardiologie binecunoscute: Cardiologia lui Ch. Friedberg, cea scoasă de Lenègre și Soulié și Cardiologia editată de E. Braunwald.

Revăzînd aceste tratate se pot trage cîteva concluzii:

— *diagnosticul de pericardită tuberculoasă nu este totdeauna ușor*, chiar în condițiile actuale, cînd beneficiem de aportul punctiei biopsice, de inoculările la cobai și de culturile pe medii speciale;

— posibilitățile noastre diagnostice, ca și unele considerente privind terapia și mai ales evoluția sînt dictate de o *bună cunoaștere a formelor anatomoclinice*; încadrarea acestora s-a făcut ținîndu-se seama de momentul în care apărea determinarea pericardică în ciclul infecției tuberculoase. La baza acestei încadrări stau lucrările școlii lioneze, în frunte cu Perrin și Froment.

Astfel, se descriu *pericarditele zise primo-secundare*, care apar de cele mai multe ori odată cu apariția alergiei tuberculoase și *formele de reinfecție*, întîlnite mai ales la adulți și oamenii în vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

În prima eventualitate, pericardita poate fi contemporană cu șancrul de inoculare sau poate surveni în cadrul unei granulii. Nu rareori pericardita poate trece neobservată. În cea de a doua eventualitate, adesea întîlnim *pericardite secundare* cu revărsat abundent, sau *pericardite cazeoase* sau *epicardopericardite cazeoase*, care, frecvent, au o evoluție subacută și evoluează spre constricția pericardică ;

— *este posibil să existe o anumită secvențialitate în dezvoltarea leziunilor tuberculoase pericardice*. Foarte probabil, începutul este sub forma unei reacții inflamatorii fibrinoase, urmată de revărsatul pericardic, care poate fi serocitrin, serohemoragic, cazeos, uneori gălbui strălucitor sau cu nuanță purulentă. Revărsatul se poate instala insidios sau, dimpotrivă, rapid și abundent, refăcîndu-se ușor după puncții, care se impun a fi repetate. Reacția pericardului este variabilă, dar cu timpul se îngroașă și suferă o serie de modificări (bride, cloazonări, aderențe strînse), ce conduc la simfiză, depuneri de săruri de calciu etc.;

— *diagnosticul ține de forma anatomoclinică, de modul de exprimare clinică a suferinței pericardice, de tabloul clinic pentru care este consultat medicul.*

Sînt *forme larvate*, cu tablou clinic șters și bolnavul nu consultă medicul, suferința pericardică fiind o descoperire necropsică. În alte împrejurări, consultul este determinat de simptomele și semnele ce definesc *tabloul clasic al pericarditei constrictive.*

În alte circumstanțe, mai ales la persoanele adulte sau înaintate în vîrstă, motivul consultului îl pot constitui *simptomele și semnele unei insuficiențe cardiace* și numai cînd medicul își pune problema etiologiei, deoarece aceasta este neclară, se ajunge la diagnosticul real.

De cele mai multe ori, medicul este consultat pentru dispnee, iar examenul clinic evidențiază prezența unui revărsat lichidian și, în felul acesta, căutîndu-se etiologia, se precizează diagnosticul.

În sfîrșit, în alte cazuri, consultul medicului se face pentru durere precordială și pentru dispnee de intensitate variabilă. La examenul clinic, se evidențiază frecătura pericardică, cardiomegalia, jugularele turgescente, iar radioscopia cardiopulmonară și ECG justifică suspiciunea de pericardită lichidiană, care se confirmă prin ecografie.

Puncția este chemată să aducă unele precizări de ordin etiologic. Antecedentele bacilare, o IDR la tuberculină pozitivă, sechele tuberculoase la radioscopia sau radiografia pulmonară și un lichid hemoragic sau serohemoragic pledează pentru diagnosticul de pericardită tuberculoasă lichidiană. Pledează, dar nu reprezintă certitudinea, deoarece etiologia tuberculoasă poate fi exclusă în absența unor antecedente bacilare cunoscute, în absența unor sechele tuberculoase radiologice, sau în prezența unui lichid hemoragic, care poate fi de altă etiologie (neoplazică, boală lupică, artrită reumatoidă și chiar pericardită idiopatică benignă).

Evidențierea bacilului Koch se face prin examen direct numai într-un număr redus de cazuri ; se impune cultivarea lichidului pe medii specifice, ca și inocularea la cobai. Unii autori, pînă obțin confirmarea prin ultimele metode, fac terapia de probă, conduită nu prea agreată de majoritatea cercetătorilor ;

Scanned with OKEN Scanner

— pentru ca tratamentul pericarditei tuberculoase să fie eficient se impune ca diagnosticul să fie cît mai precoce. Ce a însemnat tratamentul specific antituberculos reiese clar din compararea cîtorva date statistice. Astfel, mortalitatea înainte de era antibioticelor și chimioterapicelor antituberculoase era de peste 80%, în timp ce în prezent este sub 10%.

În formele exsudative, cu lichid care se reface ușor și rapid, se impune asocierea la medicația antituberculoasă de corticoizi, iar dacă nici aceștia nu modifică evoluția, se indică inserția unui cateter intrapericardic, pentru drenaj continuu.

Intervenția chirurgicală este dictată în special de alterarea funcției cardiace. Dacă odinioară (cu 2—3 decade în urmă) se aștepta ca procesul tuberculos să se stabilizeze, astăzi se poate interveni încă în timpul cînd focarele sînt în evoluție.

Pericardita uremică. În mod clasic, se consideră că este vorba de o pericardită fibrinoasă, neînsoțită de febră și cu prognostic infaust („on sonne le glas au malade"). Durerea pericardică și frecătura pericardică, ca și contextul clinic al insuficienței renale, permit diagnosticul cu destulă siguranță. Uneori, îmbracă aspectul unei pericardite mixte, fibrinoasă și lichidiană, cu o cantitate de lichid moderată sau mică, adesea serohemoragică.

În cazuri relativ puține, cantitatea de lichid este importantă, apar manifestările clinice ale tamponadei cardiace și, frecvent, se impune punctia pericardică de urgență.

Au fost descrise și cazuri de pericardită subacută constrictivă de natură uremică.

Cîteva aspecte recente merită a fi subliniate :

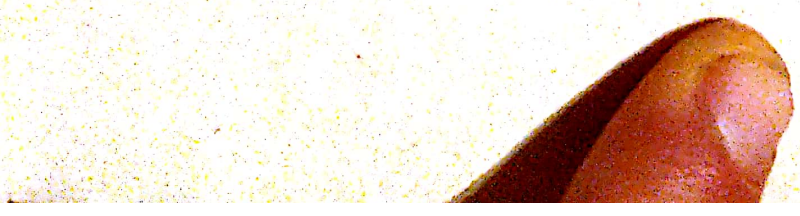
— *mecanismul sau mecanismele etiopatogenice rămîn încă neelucidate,* deși au apărut unele aspecte noi. Clasic, se considera pericardita uremică a fi datorită unei discrazii, unui efect toxic sau secundară unei infecții ce evolua larvat.

Este posibil ca în cursul unei insuficiențe renale să se producă — pe lîngă cardiomiopatia toxică uremigenă — și o determinare pericardică, secundară leziunilor cardiace. Oricum, acea substanță toxică care determină leziunile nu este nici ureea, nici creatinina ;

— introducerea epurării extrarenale în insuficiența renală a adus aspecte noi. Un aspect important este că *frecătura pericardică nu mai are, cel puțin în unele cazuri, semnificația infaustă de odinioară.*

În sfîrșit, *unele pericardite apar la pacienții care sînt supuși dializei cronice,* fiind posibilă intervenția mai multor factori : hipercalcemia secundară, infecția favorizată de dializă, sîngerările repetate induse de heparină, dialize repetate și de durată ;

— *diagnosticul,* în general, nu este dificil, mai ales dacă ținem seama de antecedentele bolnavului, deci de contextul clinic, în prezența unei dureri toracice, și/sau a dispneei, însoțite de frecătură pericardică sau de semne de revărsat lichidian, cu venele de la gît destinse, cu hipotensiune arterială și puls paradoxal. Diagnosticul este confirmat radiologic, dar mai ales ecografic (pentru formele cu revărsat lichidian).



Scanned with OKEN Scanner

Cei mai mulți autori nu recomandă confirmarea diagnosticului prin paracenteză, dat fiind riscul sîngerării. Cînd sînt semne de tamponadă, se indică, după unii, paracenteza, după alții pericardectomia, mai ales dacă alterările hemodinamice sînt importante și sînt semne, cît de discrete, de constricție ;

— *tratamentul* s-a modificat și el. Pe lîngă *antiinflamatoriile nesteroidice, dializa peritoneală și renală* este foarte utilă, cel puțin în unele cazuri, în special în insuficiențele renale acute și subacute ; *pericardocenteza* sau *drenajul prin cateter intrapericardic, pericardectomia* și *practicarea unei ferestre* sau *pericardectomia subtotală,* reprezintă achizițiile actuale, care ameliorează mult condițiile de existență ale azotemicilor.

Pericarditele din cursul neoplaziilor maligne. Rar sînt primare, pericardice ; de cele mai multe ori sînt secundare unui cancer de sîn sau de plămîn sau unor hemopatii maligne (leucemie acută sau cronică) sau unor limfoame maligne ; de asemenea, sînt frecvente în cursul melanomului malign.

Considerăm util a sublinia unele aspecte :

— *incidența mai crescută* a acestui tip de pericardită, concomitent cu creșterea incidenței bolii neoplazice ; 10% din cei cu o neoplazie au și o determinare pericardică ;

— *diagnosticul, nu rareori este ignorat,* dacă nu avem în minte și această determinare în cursul bolii neoplazice. Mulți clinicieni, printre care și Bazil Theodorescu, au insistat asupra importanței constatării la un neoplazic a unei tulburări de ritm, în special fibrilație atrială (FA) și/sau tulburări de conducere AV, brusc instalate ; în aceste împrejurări, trebuie avută totdeauna în minte și eventualitatea unor metastaze pericardice. De aceeași importanță este prezența, aparent insolită, a unor simptome și semne ce se pot încadra într-o insuficiență cardiacă, pentru care nu avem o explicație (propria noastră experiență).

Apariția dispneei sau agravarea acesteia este, de asemenea, un simptom important, care, adesea, este pus pe seama determinărilor pulmonare a bolii neoplazice. Investigarea cu atenție a cordului ne furnizează surprize : prezența unei frecături pericardice, prezența simptomelor și semnelor ce caracterizează tamponada cardiacă. Investigarea mai atentă radiologică și ECG, dar mai ales ecografică, permit elucidarea diagnosticului ;

În sfîrșit, dacă posibilitățile terapeutice erau practic nule în trecut, în prezent se pot aplica o serie de intervenții : de la simpla pericardocenteză, la drenajul pericardic continuu, de la o simplă fereastră pericardică la pericardectomie, de la terapia anticanceroasă generală la terapia *in situ,* locală.

Pericardita din cursul infarctului miocardic acut. Era clasic să se considere frecătura pericardică ca un semn ce apare în cursul infarctului de miocard în primele 2—3 zile de la debut, în special în infarctele transmurale, cu localizare anterioară sau anterolaterală, de cele mai multe ori fiind vorba de un infarct cu o evoluție severă. Frecătura se consideră a fi fugace, de intensitate variabilă, mai frecvent cu sediul endoapexian și, în special, în spațiul al 3-lea intercostal stîng. În ceea

Scanned with OKEN Scanner

ce privește incidența, se consideră că apare în 10—15% din infarctele de miocard.

Urmărind această problemă încă acum 2—3 decade, împreună cu Bazil Theodorescu, am publicat unele considerații privind frecătura pericardică din cursul infarctului de miocard.

Ceea ce putem afirma în prezent este că frecătura pericardică este mult mai frecventă decît este menționată în lucrările mai vechi ; noi am întîlnit-o, în funcție de loturile studiate, între 1/5 și 1/4 din cazuri.

În ceea ce privește caracterele semiologice, sînt de menționat cîteva date : uneori este o frecătură grosolană, ușor de identificat „en cuir neuf", alteori este discretă, mimînd un al treilea zgomot, un galop sau un suflu protomezosistolic. Urmărind modul de degradare al unei frecături tipice, am remarcat trecerea de la frecătura tipică, cu aspect de „du-te vino" la un ritm în trei timpi, al treilea timp fiind, cel mai adesea, diastolic și auzindu-se mai net fie în apnee expiratorie, fie la sfîrșitul inspirului.

În ceea ce privește sediul de maximă intensitate, acesta nu respectă vechea asertiune „se naște și moare pe loc", ci, nu în puține cazuri (era vorba de infarcte în special anterolaterale întinse), se remarca pe întreaga arie precordială și cu aceeași intensitate.

În sfîrșit un alt caracter — că frecătura din cursul IMA este fugace — prezintă, nu rareori, excepții de la regulă, durînd chiar o săptămînă — 10 zile, așa cum am putut remarca în unele cazuri, în special în infarctele întinse și cu evoluție severă.

Foarte recent, am avut ocazia să urmărim un infarct miocardic acut, care din punct de vedere ECG se prezenta ca un infarct întins subendocardic și care se însoțea de frecătură pericardică. Pacientul a decedat și la necropsie s-a dovedit că infarctul era transmural, cu tot aspectul tipic ECG de infarct subendocardic.

Toate aceste caractere, oarecum contradictorii, își găsesc astăzi explicații plauzibile, exacte.

Astfel, frecătura pericardică se poate auzi la cîteva ore (7—10 ore) de la instalarea infarctului și noi o consemnăm ca atare, deoarece infarctele se intalncază astăzi foarte precoce. De regulă, durează cîteva zile, cînd este vorba de pericardită localizată, limitată la zona de deasupra infarctului ; frecătura are, de cele mai multe ori, caracterul mai mult sau mai puțin clasic și este de intensitate slabă spre medie.

Frecătura se aude nu numai în cazul infarctelor anterioare sau laterale, dar și în cazul infarctelor cu sediul posterior sau posterolateral. Explicația constă în faptul că pericardita este difuză, interesînd tot spațiul pericardic, așa cum s-a semnalat încă de multă vreme (1936). în literatura de specialitate de către Blumer. În astfel de cazuri, intensitatea frecăturii pericardice este variabilă.

În infarctele întinse (în special cele anterior întinse) și, de regulă, severe, frecătura pericardică se percepe pe o suprafață întinsă și adesea este persistentă.

În sfîrșit, ultimul aspect își are și el o justificare perfectă, deoarece ECG, deși de mare utilitate diagnostică, nu se mai consideră specifică pentru depistarea IMA transmurale, așa cum a arătat Phibbs în-

tr-un sugestiv titlu de articol publicat în J. Amer. Coll. Cardiol. (1983, 1, 561—564) „Transmural" versus „subendocardial myocardial infarction, an electrographyc myth", ca și Spodick D. A., cunoscut cardiolog și care s-a preocupat în mod deosebit de suferințele pericardului. Și articolul publicat de Spodick în Amer. J. Cardiol., tot din 1983 (*51*, 913—915) este foarte sugestiv — „*Q*-wave infarction versus *ST*-infarction : non specificity of ECG criteria for differentiating transmural and nontransmural lesions".

Am mai dori să menționăm încă două aspecte :

Unul privește apariția frecăturii pericardice mai tîrziu, în cursul evoluției infarctului, adică după 10 zile — două săptămîni și cînd problema diagnosticului diferențial între un sindrom Dressler și recidiva sau extinderea infarctului nu este totdeauna ușor de rezolvat (persistența durerilor, creșterea enzimelor serice, modificarea ECG, sînt argumente în favoarea extinderii).

Cel de-al doilea aspect se referă la conduita terapeutică cu anticoagulante în prezența frecăturii pericardice, știut fiind că, în multe cazuri, există și un mic revărsat pericardic, care, adesea, este serohemoragic. Mulți autori, din prudență, dat fiind riscul unei pericardite hemoragice, se abțin de la anticoagulante în prezența frecăturii pericardice, așa cum au semnalat încă din 1951 Goldstein și Woif.

În ceea ce ne privește, considerăm că în astfel de cazuri trebuie să cîntărim între riscul pericarditei hemoragice și beneficiile tratamentului cu anticoagulante. În cazurile ce se anunță cu evoluție severă, în special la persoanele mai tinere, noi am aplicat, totuși, terapia cu anticoagulante.

În sfîrșit, amintim un fapt astăzi binecunoscut : apariția unei frecături pericardice în cursul terapiei cu anticoagulante în cursul infarctului miocardic acut impune sistarea anticoagulantelor.

Pericardita acută benignă sau pericardita idiopatică. Autorii de peste ocean preferă termenul de idiopatică, deoarece există cazuri de pericardită acută idiopatică care au avut un sfîrșit letal sau au existat cazuri cu recurențe numeroase, care au impus pericardectomia sau cazuri ce au evoluat spre pericardită constrictivă, impunînd astfel intervenția chirurgicală.

Acest tip de pericardită ne reține atenția deoarece *multe din cazuri au foarte probabil o etiologie virală sau un proces de sensibilizare* (debut precedat cu 2 săptămîni de o infecție a căilor aeriene superioare, asocierea unor manifestări pulmonare — revărsat pleural lichidian, focare congestive).

Pericarditele idiopatice reprezintă ca incidență poate numărul cel mai mare de pericardite, înlocuind astfel pericarditele reumatismale și cele tuberculoase care erau predominante în urmă cu cîteva decade.

Deși are un tablou clinic destul de caracteristic (debut brutal, cu durere retrosternală intensă, iradiind la baza gîtului, în spate, în ambii umeri, durere accentuată de decubit dorsal, dar mai ales lateral stîng și de inspirație profundă și ușurată de poziția șezînd și de respirația superficială, cu febră ridicată, frecătură pericardică etc.), *nu totdeauna este ușor a se face distincția între pericardita reumatismală, peri-*

Scanned with OKEN Scanner

cardita tuberculoasă, pericardita din boala lupică sau din infarctul miocardic acut și pericardita idiopatică. Orice confuzie în astfel de cazuri poate avea urmări grave sau chiar fatale. Confuzia cu un infarct duce la aplicarea terapiei cu anticoagulante și la urmări adesea catastrofale. O pericardită tuberculoasă confundată cu una idiopatică și supusă numai unui tratament intens cu corticoizi poate avea de asemenea urmări grave.

Impune adesea cercetări de specialitate, în special în căutarea unei etiologii virale, ceea ce presupune un laborator bine dotat. În sfîrșit, sînt cazuri severe, cu febră ridicată, cu dispnee și cu revărsat pericardic de o oarecare abundență, cînd diagnosticul între o pericardită tuberculoasă sau o pericardită idiopatică este evasiimposibil sau necesită o temporizare prea mare a terapiei cu corticoizi, care ar fi spectaculară în cazul pericarditei idiopatice. Desigur, este de dorit să nu se aplice un tratament cu corticoizi în doze masive concomitent cu medicația antituberculoasă, dacă nu există certitudinea diagnosticului, dar în rare cazuri, cînd temporizarea poate fi fatală, se poate institui un astfel de tratament, urmînd ca după 10 zile — 2 săptămîni medicația antituberculoasă să fie suprimată dacă evoluția clinică este cea scontată : afebrilitate, dispariția durerii, resorbția revărsatului pericardic, dispariția dispneei.

Pericarditele virale. Prinderea pericardului în cursul unor viroze a fost semnalată de mult ; încă Vaquez, în primul tratat de cardiologie, menționează pericardita din cursul febrelor eruptive, iar Huchard, încă din 1890, menționează pericardita din cursul gripei. Mai recent, s-au publicat mai multe articole privind pericardita din cursul mononucleozei infecțioase, care se poate complica de tamponadă și de constricție pericardică, s-au aprofundat pericarditele din cursul pneumoniei atipice primare, ca și în cursul infecției cu virusul APC. O mare atenție s-a acordat pericarditelor din cursul infecției cu virusul Coxsackie, grupul B sau cu virusul ECHO, tip 8.

În general, aceste pericardite au o evoluție favorabilă, iar unele se prezintă cu o simptomatologie minoră sau inexistentă, fiind descoperite atunci cînd există o suspiciune de revărsat pericardic, în urma unui examen clinic complet și competent și investigațiilor ECG și ecografice.

În alte cazuri însă, pericarditele virale se însoțesc de leziuni miocardice importante, evoluind ca miopericardite severe, complicate de insuficiență cardiacă și urmate la scurt interval (6—12—24 luni) de deces prin insuficiență cardiacă, cu cardiomegalie apreciabilă. Se impune, deci, un examen atent în cazul oricărei „viroze cu determinări respiratorii" și o urmărire clinică și — în caz de îndoială — și ECG pentru 2—4 săptămîni de la debutul virozei.

În sfîrșit, cînd remarcăm cointeresarea pericardului în cursul unor suferințe ce pot fi de natură virală, este bine să se facă, acolo unde este posibil, un minimum de investigații : *cercetarea anticorpilor neutralizanți în sînge* (sînge recoltat în perioada acută și în perioada de convalescență pentru a demonstra creșterea titrului seric) și *cercetarea virusului în materiile fecale,* iar — dacă revărsatul impune puncția

Scanned with OKEN Scanner

pericardică — și *în lichidul pericardic*. De asemenea, este utilă practicarea ECG și urmărirea în timp, atunci cînd se remarcă alterări electrocardiografice.

Tratamentul constă în repaus la pat, antiinflamatorii nespecifice, analgetice. În unele cazuri (persistența durerii, prezența de revărsat pericardic însoțit de un oarecare grad de dispnee) se impune administrarea de corticoizi, în doze ce variază între 40 și 80 mg/24 ore (Prednison).

Pericarditele prin hipersensibilizare sau autoimune. Vom aminti în acest cadru pericarditele din cursul bolii lupice, poliartritei reumatoide, sindromului Dressler, sindromului postpericardectomie și cele induse de droguri, ce realizează adesea un sindrom „lupus-like".

Pericardita din boala lupică. Cordul este frecvent interesat, în special în cursul formei diseminate și cele 3 tunici cardiace pot fi prinse separat sau împreună. *În cazuri rare, pericardita lupică poate fi prima manifestare a bolii*, așa cum am putut remarca și noi într-un caz pe care inițial l-am etichetat ca infarct miocardic acut. Persistența frecăturii, care era relativ intensă și interesa toată aria precordială, absența ulterioră a manifestărilor tipice de infarct miocardic privind în special modificările ECG și enzimele serice, ca și prezența V.S.H. foarte scurtă, a celulelor lupice extrem de numeroase și a anticorpilor antinucleari, ne-au permis precizarea diagnosticului.

Frecvența pericarditei în cursul bolii lupice este mult mai mare decît indică datele clinice, așa cum rezultă clar din datele anatomopatologice (75%). Cel puțin 1/3 din cazurile diseminate se însoțesc la examenul clinic atent de manifestări pericardice, ceea ce explică și frecvența pericarditei lupice, de cca 10% din toate pericarditele acute, indiferent de etiologie.

De cele mai multe ori, pericardita lupică îmbracă aspectul clinic al unei pericardite fibrinoase, ce se însoțește de o oarecare cantitate de lichid serocitrin sau serohemoragic. În alte cazuri, aspectul este cel al unei pericardite lichidiene, care se complică rareori de tamponadă. În sfîrșit, în cazuri rare, pericardita lupică evoluează spre o pericardită constrictivă.

Cîteva particularități merită a fi subliniate :

— *diagnosticul este relativ simplu, cînd manifestările clinice ce definesc un sindrom pericardic apar într-un context clinic cunoscut de boala lupică*. Deci, este vorba de cele mai multe ori de o femeie, care prezintă manifestări cutanate, articulare și renale caracteristice bolii lupice și care, la un moment dat, se plînge de dureri toracale, mai ales retrosternale și la care se evidențiază o frecătură pericardică, un oarecare grad de mărire a matității cardiace, confirmată și radiologic, modificări ECG privind faza de repolarizare, tulburări de ritm, în special atriale și de conducere și modificări ecografice, ce permit afirmarea revărsatului lichidian ;

— *diagnosticul întîmpină dificultăți reale*, atunci cînd, așa cum am mai menționat, pericardita apare ca prima manifestare a bolii lupice.

Scanned with OKEN Scanner

Adesea trebuie diferențiată de pericardita idiopatică propriu-zisă, dat fiind că pe lîngă revărsatul pericardic uneori se consemnează și un revărsat pleural, ca și focare infiltrative pulmonare.

De asemenea, diagnosticul este dificil, cînd primele manifestări sînt acelea ale unei pericardite lichidiene, ce se manifestă prin simptome mimînd insuficiența cardiacă sau tamponada cardiacă.

Și mai dificil este diagnosticul cînd faza acută și subacută a pericarditei au fost paucisimptomatice și cînd apar, ca prime manifestări, simptomele și semnele ce definesc o pericardită constrictivă ;

— dată fiind prăbușirea sistemului imunologic de apărare, uneori *pericardita lupică poate evolua sub masca unei pericardite purulente,* în astfel de cazuri fiind vorba de o însămînțare secundară a pericardului;

— în sfîrșit, unii autori au semnalat cel puțin în 1/5 — 1/4 din cazuri *evoluția cu recăderi a pericarditei lupice ;*

— *pericardita lupică poate evolua concomitent cu miocardita lupică* (5—20% din cazuri), cu apariția simptomelor și semnelor caracteristice insuficienței cardiace congestive ;

— în ceea ce privește prognosticul, acesta este dictat, în mare, de evoluția bolii de bază, a bolii lupice ; este de remarcat că 10—20% din suferinzi decedează de o cauză cardiacă. În cazul că pericardita lupică nu se asociază cu miocardita lupică sau cu endocardita de aceeași natură, prognosticul este, în general, mai bun.

Pericardita din cursul poliartritei reumatoide (PR). Este de *menționat discrepanța dintre datele anatomopatologice și cele clinice* privind frecvența pericarditei din cursul PR. În timp ce datele clinice indică o frecvență de 2%, cele anatomopatologice furnizează cifre între 30 și 40%.

Este de asemenea important de semnalat că, în foarte multe cazuri, evoluția pericarditei este asimptomatică și numai examenul clinic sistematic cardiovascular la bolnavi cu PR evidențiază frecătura pericardică (prezentă în 34—40% din cazuri) ; modificările ECG prezente în cca 80% din cazuri și, mai ales, cele ecografice, sînt și mai caracteristice. Bolnavii nu semnalează durerea precordială pentru că adesea o raportează sau o consideră o durere parietală și este foarte probabil că și tratamentul antiinflamator o maschează. Este totuși prezentă în cca 30% din cazuri.

Unii autori consideră pericardita ca un *marker* al severității bolii de bază. De obicei pericardita survine la un pacient cu poliartrită cu o durată de mai mulți ani de evoluție a bolii (8—10 ani) și, de regulă, în perioada de activitate, de acutizare a acesteia. Se pare că pericardita apare mai frecvent la bolnavii cu noduli reumatoizi.

Introducerea practicării sistematice a ecografiei la pacienții cu PR în perioada evolutivă a acesteia a mărit posibilitatea diagnosticării pericarditei făcînd comparabile datele clinice cu cele anatomopatologice, adică în jur de 30—40%.

În ceea ce privește pericardita ca atare, aceasta are o evoluție în general benignă și se vindecă fără sechele. Cele mai multe se prezintă ca pericardite uscate sau asociind și o cantitate moderată de lichid. Evoluția spre tamponadă este rară ; în schimb, evoluția spre o pericar-

Scanned with OKEN Scanner

dită constrictivă este mai frecventă, observîndu-se în special în poliartritele reumatoide de gravitate medie sau severă. Adesea este vorba de poliartrite cu noduli reumatoizi și care au prezent factorul reumatoid în peste 2/3 din cazuri.

Este de menționat că în peste 1/2 din cazuri pericardita din PR se asociază și cu revărsat pleural uni- sau bilateral.

În unele cazuri, întreruperea brutală a corticoterapiei pare a favoriza instalarea pleuropericarditei.

Cînd evoluția se face spre simfiză, singura terapie eficace este pericardotomia. Studiul histologic al pericardului, cu evidențierea nodulilor granulomatoși, permite în același timp și precizarea fermă a etiologiei.

Pericardita din sindromul Dressler. O formă mai aparte de pericardită este cea care apare la 2—6 săptămîni după instalarea infarctului de miocard și care trebuie deosebită de pericardita satelită infarctului sau pericardita epistenocardică. Este vorba de ceea ce se cunoaște sub denumirea de sindrom Dressler.

Bouvrain, descriind pericarditele din cursul infarctului de miocard, vorbește de reacții pericardice precoce și cunoscute de mult timp sub denumirea de „pericardite epistenocardice" (survenind în zilele a 2-a, a 3-a de la instalarea accidentului coronarian major) și de „pleuropericarditele inflamatorii secundare", semnalate încă din 1953 de Faure și Cazeille, dar mai bine descrise de Dressler în 1959 și cunoscute mai ales sub denumirea de sindrom Dressler.

Majoritatea autorilor care s-au ocupat de această entitate menționează următoarele probleme : necesitatea de a recunoaște semiologia ce caracterizează sindromul ; unele dificultăți de diagnostic, care impun un diagnostic diferențial cu : extinderea infarctului, cu un tromboembolism pulmonar și chiar cu insuficiența cardiacă ce complică infarctul miocardic acut ; unele aspecte terapeutice legate de recăderi, de diminuarea sau suprimarea terapiei cu corticoizi sau chiar de necesitatea intervenției chirurgicale ; în sfîrșit, etiologia sindromului este necunoscută sau obscură, deși s-au avansat unele ipoteze, cum ar fi cea a unei manifestări autoimune.

În ceea ce privește *diagnosticul,* se insistă mai ales asupra momentului apariției simptomatologiei, care permite diferențierea între o pericardită satelită IMA sau una ce complică IMA. Astfel, *durerea pericardică* apare în primele 2—3 zile de la debut în cazul pericarditei epistenocardice, iar durerea din sindromul Dressler apare cel mai devreme după o săptămînă, de obicei după 2—6 săptămîni, de la instalarea IMA.

Caracterele durerii sînt net deosebite de cele din IMA. Durerea are un caracter pleuropericardic — este mai difuză, interesează întreaga arie precordială, are o extindere toracică și, chiar dacă iradiază spre baza gîtului și interscapulovertebral, nu iradiază niciodată în membrul superior stîng sau în ambele membre și nu are caracter constrictiv. Durerea este accentuată de inspirul profund, ca și de decubitul lateral stîng și este net ameliorată de poziția șezînd.

Febra, care este o manifestare constantă, este de cele mai multe ori o febră ridicată și persistentă, de la cîteva zile la cîteva săptămîni.

Scanned with OKEN Scanner

La examenul clinic, frapează prezența frecăturii pericardice, lărgimea matității cardiace, apariția unui sindrom pleural lichidian, unilateral (la baza stîngă) sau bilateral; nu rareori se constată și raluri subcrepitante, mărturie a unui proces congestiv pulmonar. *Examenul radiologic* confirmă mărirea matității cardiace, sugerînd prezența pericarditei lichidiene și prezența revărsatului pleural, însoțind sau nu unele zone de condensare pulmonară. *Puncția pleurală* evidențiază un lichid serofibrinos sau serohemoragic.

Modificările ECG sînt dificil de interpretat, dat fiind anomaliile electrice ce caracterizează infarctul.

V.S.H. este crescută și se remarcă o leucocitoză moderată. Durata sindromului este variată, în medie cîteva săptămîni, vindecarea făcîndu-se fără sechele.

Tratamentul cu corticoizi, în doză de 40—80 mg/24 ore, este spectaculor. Dificultăți pot apărea la diminuarea dozei sau la sistarea terapiei. Dificultăți mai există și în ceea ce privește atitudinea terapeutică în infarctele complicate de sindrom Dressler și supuse terapiei cu anticoagulante. Unii autori, printre care și Dressler, sînt de părere să se suprime tratamentul cu anticoagulante, iar alții îl mențin, urmărind atent bolnavul și indică sistarea numai dacă manifestările pericardice se accentuează.

Tratamentul se poate începe cu antiinflamatorii necorticoidice (fenilbutazonă, indometacin) și, dacă acestea sînt ineficace, se trece la corticoizi.

Rar, cînd evoluția este complicată de tamponadă, se impune pericardocenteză și, mai rar, realizarea unei pericardectomii limitate, reprezentată de crearea unei ferestre pericardice pentru drenaj continuu.

Uneori, pericardita din sindromul Dressler apare la 2—3 luni de la instalarea unui IMA și în astfel de cazuri nu este ușor de a face diagnosticul diferențial cu pericardita idiopatică.

Pericarditele postpericardotomie: un grup aparte de pericardite sînt cele care apar secundar intervenției pe cord. Avem în vedere pericarditele postpericardotomie (sindromul postcomisurotomie, postintervenții pe cord sau chiar simpla deschidere a pericardului).

Inițial, s-a descris sindromul postcomisurotomie (remarcat în peste 1/3 din cazuri, cu limite între 10 și 63%, care constă din apariția bruscă a unei dureri toracice, cu caracter pleuropericardic, cu sediul retrosternal, precordial și la baza stîngă, intensificată de respirația profundă decubitul dorsal și mai ales lateral stîng și ameliorată net în poziție șezînd. Durerea survenea după un interval de 10 zile — 2 săptămîni de la intervenție (pînă la 2—3 luni) și se asocia cu febră marcată (39—40°), frecătură pericardică (pînă la 1/2 din cazuri), mărirea matității cardiace și semne de revărsat pleural stîng. Manifestările clinice ce definesc sindromul erau influențate favorabil de antiinflamatoriile necorticoidice, iar formele rezistente de corticoizi.

Manifestări similare s-au remarcat și în cazul intervențiilor pe cord, în cursul cateterismului cardiac sau al instalării de *pace-maker*.

Sindromul s-a atribuit inițial reactivării reumatismului articular acut, deoarece mai asocia poliartralgii, V.S.H. crescut, proteina C-reactivă prezentă.

Scanned with OKEN Scanner

Ulterior, s-a pus problema iritării pericardului prin sîngele revărsat în sacul pericardic; mai apoi s-a făcut legătura cu traumatismul cardiac și eliberarea de autoanticorpi. În ultimul timp, accentul cade pe traumatismul chirurgical (pericardotomia) și sindromul descris este *pericardita postpericardotomie*, avînd la bază un mecanism de sensibilizare, un mecanism imun, apropiind astfel manifestările din sindromul Dressler de cele din sindromul postpericardotomie.

O formă mai aparte se referă la *pericardita constrictivă secundară intervenției pe cord*, fie că este vorba de o protezare valvulară, de reparare a unui defect septal, sau de revascularizare a miocardului prin „*by-pass* aortocoronarian". În acest sens, citățm un articol al lui Cohen și Greenberg — „Constrictive Pericarditis : Early and Late Complication of Cardiac Surgery", publicat în martie 1979 în Amer. J. Cardiol. Sînt prezentate 3 cazuri : în primul, intervenția a constat din comisurotomie, urmată, la 2 săptămîni, de simptome și semne caracteristice constricției pericardice, confirmată în special prin cateterismul cardiac, cu presiuni diastolice crescute și, în același timp, egalizate în cavitățile drepte ale inimii ; traseul AD arată o undă y descendentă proeminentă, iar curba de presiune din ventriculul drept arată „dip-ul diastolic" și platoul diastolic. La intervenție, se constată un pericard opac, îngroșat și aderent și cloazonări anterioare și posterioare, din care se scot cheaguri de sînge și sînge coagulat vîscos (cam 200—250 g în total).

În mod incontestabil un rol l-a jucat sîngerarea în pericard, care a condus la dezvoltarea aderențelor și cloazonarea revărsatului sanguin în parte coagulat. Acest caz ne readuce în minte experiența realizată de Ciff, Grobely și Ryan, care prin iritarea produsă de injectarea de sînge în sacul pericardic au realizat o pericardită adezivă.

Dat fiind acest caz, apreciem mai mult valoarea articolului lui Bateman și colab. — „Detection of Ocult Pericardial Hemorrage Early After Open-heart Surgery Using Technetium — 99 m ; Red Blood Cell Radionuclide Ventriculography", publicat recent (noiembrie 1984) în Amer. Heart J. Această metodă de investigație este însă utilă în cazurile acute, cînd se pune problema de a se stabili exact etiologia stării de șoc și cînd se pune problema reintervenției.

În celelalte două cazuri, pericardita constrictivă a survenit la ani de zile de la intervenție, într-un caz fiind vorba de o stenoză mitrală care a fost protezată, iar în celălalt de un defect septal căruia i s-a aplicat un „patch" din dacron.

Pericardita constrictivă a fost demonstrată prin datele hemodinamice obținute prin cateterism cardiac.

Mecanismul sau mecanismele exacte care conduc la apariția constricției nu se cunosc.

Autorii conchid că trebuie să avem totdeauna în minte posibilitatea unui sindrom constrictiv cînd, după chirurgia cardiacă, apar simptome ce la prima impresie le atribuim insuficienței cardiace congestive.

Mai menționăm că în același an, în iulie, în aceeași revistă, Marsa, Mehta, Willis și Bailey publică 3 cazuri de pericardită constrictivă după revascularizare miocardică („Constrictive Pericarditis After Myocardial Revascularization").

Scanned with OKEN Scanner

În două din aceste cazuri a existat postoperator o simptomatologie ce ar fi putut fi atribuită sindromului postpericardotomie. Aproximativ la 2 luni de la intervenție, simptomele și semnele caracteristice unei pericardite constrictive erau evidente. Diagnosticul de pericardită s-a făcut pe baza datelor radiologice, ECG, ecografice, dar mai ales prin angiografie cardiacă și prin cateterism cardiac. Într-unul din aceste cazuri, simptomele ce definesc constricția pericardică erau marcate și au impus pericardectomia, confirmîndu-se pericardita constrictivă și pe această cale, (pericard fibros, îngroșat, aderent, impunînd o decorticare).

În discuția cazurilor, autorii prezintă o serie interesantă de fapte experimentale, care ar putea determina o reacție pericardică și apoi un proces de fibroză și se întreabă dacă, în cazurile lor, irigarea pericardului cu soluție de povidone-iodină (Betadine) nu ar fi putut contribui la dezvoltarea ulterioară a fibrozei.

Dat fiind că numărul de cazuri raportate după intervenția pe cord este totuși mic, incontestabil că, în primul rînd, intervine un factor care ține de pacient, foarte posibil *un factor genetic*. Intervine apoi *iritarea pericardului*, care are ca efect o pierdere, o denudare de celule mezoteliale, celule ce întreține o activitate fibrinolitică, de aici rezultă o *„diminuare pînă la anulare a activității fibrinolitice normale a seroasei"*. Aceasta înseamnă că *eventualele cheaguri*, care s-au format intrapericardic postoperator, *nu se distrug*, aderă *de suprafața pericardică, cu formare de țesut de granulație și aderențe fibroase*. Incontestabil că mai intervin și alți factori, cum ar fi un *sindrom postpericardotomie* (potențarea defectului fibrinolitic), sau *sîngerarea* mică, dar continuă, a *pericardului*. Autorii articolului își pun problema dacă soluția de Betadine nu este iritantă pentru pericard și citează, în sprijinul supoziției lor, producerea experimentală a pericarditei constrictive prin injectarea la animalul de experiență de soluție Dakin intrapericardic și apariția după 1—2 luni a unei pericardite constrictive manifeste (experiențele lui Beck). Lui Beck această idee i-a venit cunoscînd unele observații clinice mai vechi, cînd soluția Dakin (soluție de hipoclorid de sodiu, utilizată cîndva ca antiseptic) se folosea în tratamentul pericarditelor purulente.

Printre cauzele care ar mai putea favoriza apariția pericarditei constrictive s-au mai citat : *perfuzia mediastinală cu Plasmanate* (este vorba de 2 pacienți, care după intervenția pe cord au făcut hemoragie mediastinală), *hemopericardul* (ca o consecință a medicației anticoagulante), *iradiere anterioară a mediastinului*. Cazuri similare cu ale autorilor au mai comunicat : Kendall și colab. în 1972 (J. Thorac. Cardiovasc. Surg., *64*, 142—153), Brown și Older în 1977 (J. Thorac. Cardiovasc. Surg., *74*, 61—64).

În alte eventualități pericardita constrictivă poate fi mimată de cheaguri intrapericardice, pericardul nefiind alterat macroscopic, ca în cazul relatat în articolul lui Little W. C. și colab. „Clotted Hemopericardium with the Hemodynamic Caracteristics of Constructive Pericarditis". (Amer. Heart J., *45*, 386—389, 1980). Era vorba de un pacient care la 4 săptămîni de la un *„by-pass* aortocoronarian" prezintă modificări tipice de pericardită. Se decide intervenția chirurgicală și se ex-

Scanned with OKEN Scanner

trag 500 ml de sînge coagulat, deci un hemopericard, care a mimat constricția pericardică.

Peters Robert și colab. comunică 3 cazuri, în care, după plasarea unor *pace-makeri* epicardici apar unele complicații puțin comune : pericardită recurentă, tamponadă cardiacă și pericardită constrictivă.

Într-un caz, după înlocuirea unui *pacing* endocavitar, care a fost ineficient, cu un *pace-maker* epicardic, la puțin timp după intervenție a survenit o pericardită postpericardotomie, care se rezolvă rapid, dar care devine recurențială și evoluează spre tamponadă, necesitînd pericardectomie.

În cel de-al doilea caz, partea mai neobișnuită este migrarea generatorului *pace-maker*-ului în pelvis, cu apariția de contracții ale mușchiului drept abdominal și ale membrelor inferioare. Și alți autori au comunicat cazuri de migrarea generatorului, cu simptomatologii variate.

Pericardita constrictivă dezvoltată la acest pacient era moderată.

În sfîrșit, în al treilea caz, după inserția *pace-maker*-ului se dezvoltă în cîteva luni o pericardită cronică constrictivă, care, în final, impune pericardectomia.

Cazurile prezentate sînt interesante, și, deși nu se poate aprecia cu exactitate frecvența acestei complicații (după autori 2—5%), se impune concluzia că pacienții cu un *pace-maker* epicardic trebuie să fie urmăriți periodic, pentru a se surprinde implicarea pericardului, fie ca o manifestare trecătoare, fie ca una ce amenință viața prin tamponadă, fie prin dezvoltarea unei pericardite constrictive.

Pericarditele induse de unele medicamente. După cum se știe, unele droguri pot determina o serie de reacții de sensibilizare. Printre acestea se citează hidralazina și procainamida, care generează un *sindrom clinic calificat drept „lupus-like"*. Printre manifestările clinice din cadrul acestui sindrom, se descrie și o pericardită, avînd aceleași caractere ca cea din boala lupică.

Manifestări pericardice prin mecanisme de sensibilizare s-au descris și în cursul terapiei cu hidrazidă, penicilină, daunorubicină și metisergid.

Reținînd că metisergidul poate determina o pericardită ni se pare deosebit de interesant să prezentăm pe scurt articolul lui Peter Hanley și colab., publicat relativ recent (mai-iunie 1984) în Mayo Clinic Proceedings și intitulat — „Constrictiv Pericarditis Associated with Combined Idiopathic Retroperitoneal and Mediastinal Fibrosis". Autorii prezintă un caz de pericardită constrictivă recurentă, care nu a fost ameliorat după două pericardectomii ; la necropsie s-a constatat coexistența unei fibroze idiopatice retroperitoneale și a unei fibroze idiopatice mediastinale, aceasta din urmă conducînd la pericardita constrictivă.

Prezența concomitentă a celor două tipuri de fibroză idiopatică sprijină punctul de vedere al unor autori că „este vorba de o boală sclerozantă sistemică', de cauză încă neprecizată și cu localizări diferite. De menționat că fibroza idiopatică mediastinală este relativ rară, iar combinarea celor două tipuri de fibroză idiopatică și mai rară. Deși unii autori apreciază că fibroza mediastinală idiopatică nu invadează

Scanned with OKEN Scanner

pleura, plămînii sau pericardul, cazul de față vine să contrazică această părere.

Au fost consemnate rare cazuri de prindere pericardică în cursul fibrozei idiopatice retroperitoneale.

Manifestarea clinică comună a fibrozei idiopatice mediastinale este un sindrom de obstrucție, ce poate interesa vena cavă superioară, esofagul, traheea și bronhiile primitive.

În cazul autorilor, apariția manifestărilor de insuficiență cardiacă și a semnelor de constricție pericardică au dus la intervenții cu repetiție. Diagnosticul exact s-a stabilit necropsic. Atenția mai este reținută de datele anatomopatologice : se descrie existența unor mase ferme, albe-cenușii de țesut fibros situate în special în mediastinul anterior. Histologic, masele fibroase sînt formate dintr-o stromă de fibrocolagen în care există fibroblaste în grade variate de activitate, agregate lipoide (ceea ce s-a descris ca lipogranulomatoză fibrozantă) și hialinizare ; în această masă sînt infiltrate de tip inflamator (limfocite, eozinofile, plasmocite). Procesele evoluate, cronice, sînt acelulare.

Aceste modificări se consideră a fi expresia unei reacții de tip inflamator, granulomatoasă sau o reacție de hipersensibilizare.

Pericardita postiradiere. Acest tip particular de pericardită poate îmbrăca trei aspecte clinice mai deosebite. Într-o primă eventualitate, prinderea pericardică este relativ precoce (cîteva luni de la iradiere) și îmbracă aspectul unei *pericardite lichidiene*, un revărsat moderat, adesea asimptomatică și tranzitorie. Se pare că aceasta reprezintă forma cea mai comună a pericarditei de iradiere și interesează pînă la 30% din cei care suferă iradiere pe torace și/sau mediastin.

De regulă această formă clinică nu lasă nici un fel de sechele. Date mai detaliate privind acest tip de pericardită se pot culege din articolele lui Ruckdeschel și colab. ; Martin și colab. ; Cohn și colab.

O altă formă este *pericardita lichidiană-constrictivă* care de cele mai multe ori apare la mai mulți ani de la iradiere și este o periacrdită cronică, ce se poate observa cam la 1/5—1/4 din cazuri. Intervalul de timp la care se poate remarca pericardita lichidiană constrictivă este în medie de 26,5 luni, cu variații între 6 și 72 luni.

În sfîrșit, cea de a treia formă îmbracă aspectul unei *pericardite constrictive* și se remarcă în medie la 15% din pacienți.

Date mai ample se pot găsi în articolul lui Mark Applefeld și colab. „Delayed Pericardial Disease after Radiotherapy", publicat în Amer. J. Cardiol. (1981, *42*, 2, 210—213).

Concluziile practice care se desprind din literatură asupra acestui tip de pericardită sînt :

— bolnavii care din diferite motive (de cele mai multe ori cancer de sîn, mediastinal, limfoame maligne etc.) sînt tratați prin roentgenterapie de o anumită intensitate și durată vor fi cu grijă urmăriți din punct de vedere cardiovascular, deoarece pot dezvolta, pe lîngă ischemia secundară, fibroze cardiace și determinări pericardice, din care unele relativ precoce și cu caracter asimptomatic, iar unele tardive și care se exprimă clinic prin simptome și semne proprii tamponadei cardiace sau constricției pericardice ;

Scanned with OKEN Scanner

— terapia trebuie individualizată : în prima eventualitate, antiinflamatorii nespecifice ; în caz de pericardită exsudativă sau de pericardită lichidiană-constrictivă, într-o primă fază se pot încerca corticoizii sau drenajul pericardic, în special prin practicarea unei ferestre pericardice. În caz de pericardită constrictivă se indică pericardectomia ;

— patogenia manifestărilor cardiace secundare iradierii este complexă și nu pe deplin elucidată. Incontestabil că intervine o „ischemie microvasculară", secundară tumefierii celulelor endoteliale ale patului capilar miocardic, ce are drept consecință promovarea fibrozei miocardice, prin ischemia miofibrilelor.

Patogenia manifestărilor pericardice este și ea destul de neclară, de la reactivarea unui virus latent, cu sediul pericardic, la obstrucția limfaticelor pericardice ; nu este exclusă nici intervenția unei sensibilizări la agenții terapeutici utilizați concomitent în terapia antitumorală.

Diagnosticul nu este totdeauna ușor. Dispneea, care este progresivă, devenind incapacitantă, este atribuită de multe ori bolii de bază sau fibrozei mediastinopulmonare. Presiunea venoasă crescută și modificările ECG pot conduce la stabilirea adevăratei cauze a dispneei. De mare valoare este însă investigarea ecografică, ce permite evidențierea revărsatului pericardic în formele lichidiene și a pericardului îngroșat și a mișcărilor septale paradoxale în pericarditele lichidiene-constrictive.

Cateterismul cardiac trebuie practicat atunci cînd se are în vedere intervenția chirurgicală și permite de asemenea confirmarea diagnosticului, prin evidențierea egalizării presiunilor diastolice din cavitățile drepte ale cordului.

Pericardita de natură traumatică. Pînă nu de mult, pericardita traumatică se referea mai ales la plăgile cardiace, consecința mai ales a înjunghierii sau prin armă de foc și la traumatismele directe toracice, cu plăgi deschise sau închise și interesare pericardică. Acest capitol s-a lărgit mult prin adăugarea *perforării miocardice prin cateter* în cursul explorărilor hemodinamice sau a *plasării unui pace-maker endocavitar, microtraumatismelor din cursul cardioversiei* sau a *reanimării cardiopulmonare* și *în cursul fistulei esopericardice,* fie că aceasta este spontană ca în sindromul Boerhaave, fie că este secundar unui carcinom esofagian.

În plăgile cardiopericardice este vorba adesea de un hematom pericardic sau de apariția unei pericardite hemoragice, care, de cele mai multe ori, impune un atent drenaj pericardic, antibiotice și alegerea momentului optim operator.

Traumatismele cardiopericardice secundare traumatismelor toracice, pot determina *fie o pericardită* cu un mic revărsat pericardic, care se cere numai urmărită în timp, fie manifestările tipice ale *tamponadei,* consecința hemopericardului și care impune intervenția promptă și, în sfîrșit, producerea în timp (de la cîteva luni, la ani) a unei *pericardite cronice constrictive,* care poate fi discretă, moderată sau severă, în acest ultim caz impunîndu-se pericardectomia.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte de ordin clinic și unele metode actuale de investigare

Un prim aspect pe care-l menționăm se referă la *geneza clacmentului pericardic din pericardita constrictivă* și care se regăsește în studiul lui Tyberg, Goodyear și Langin, publicat în Amer. J. Cardiol., din 1980 (*46*, 4, 570—575).

Autorii au căutat să demonstreze exactitatea unei ipoteze mai vechi prin care se menționa că acest clacment pericardic este datorat unei decelări bruște a umplerii ventriculare.

Autorii au investigat 7 pacienți cu diagnosticul de pericardită constrictivă și 7 subiecți normali, determinînd ventriculograme stîngi, fonocardiograme și înregistrări de puls extern. Prin metoda digitală au determinat forma ventriculului stîng (VS), iar volumele ventriculare stîngi au fost determinate prin computer, la intervale de 16 msec.

Astfel, au fost construite curbele volum stîng față de timpul de umplere diastolică. Autorii au putut evidenția clacmentul, care se prezintă ca „un sunet precoce de frecvență înaltă și care survine la 90—120 msec. după zgomotul de închidere aortică". Același clacment s-a demonstrat și pe traseul de presiune venoasă jugulară, pe panta descendentă a undei y.

Identificarea clacmentului cu platoul abrupt de pe curba diastolică volum ventricular stîng susține ideea că încetarea bruscă a umplerii ventriculare generează clacmentul din pericardita constrictivă.

La subiectul normal, curbele de umplere diastolică a VS arată că umplerea rapidă a VS interesează primele 10% părți diastolă, după care umplerea se face gradat și uniform.

La cei cu pericardită constrictivă, umplerea rapidă ocupă o parte mai mare din diastolă, după care urmează brusc platoul abrupt, care ține pînă la sfîrșitul diastolei.

Mecanismul intim, însă, prin care limitarea bruscă a umplerii VS, mai exact a umplerii ventriculare, determină clacmentul pericardic din pericardita constrictivă, nu este pe deplin lămurit.

Se acceptă două ipoteze: una a „water-hammer"-ului și alta a „sail-flop"-ului.

În prima eventualitate, aceea a efectului „water-hammer", clacmentul s-ar datora vibrațiilor secundare ce apar în camera de umplere, în pereții ventriculari, valvule și pericard prin decelarea bruscă a sîngelui, care umple ventriculele; deci un mecanism asemănător galopului.

În cea de a doua ipoteză, aceea a „sail-flop"-ului (adică „zbaterea unei vele"), fenomenul ar fi similar cu ceea ce se produce în clacmentul de deschidere a mitralei sau cu *click*-ul de ejecție din stenoza aortică — întinderea pericardului ar determina o serie de vibrații audibile, care se transmit structurilor adiacente, adică pereților ventriculari, camerei de umplere și structurilor peretelui toracal.

Un alt aspect pe care dorim să-l menționăm se referă la *frecvența tulburărilor de ritm în cursul pericarditelor acute*. În cursul pericarditelor, s-au constatat o serie de tulburări de ritm și de conducere, cu o oarecare frecvență, ceea ce a făcut ca aceste tulburări — *extrasistole*, în special atriale, *fibrilație atrială, tahicardie paroxistică supra-*

Scanned with OKEN Scanner

ventriculară, flutter atrial, tahicardie și *brahicardie sinusală* — de regulă pasagere, ca și diverse grade de bloc, în special de gradele I și II, să fie atribuite cointeresării miocardice prin procesul inflamator propagat de la pericard și, în special, prin interesarea nodului sinoatrial, care este la 1 mm profunzime de pericardul visceral.

Spoddick, un cunoscut cardiolog american și un bun cunoscător al suferințelor pericardice (experiența sa s-a concretizat într-o apreciată monografie — *Acute Pericarditis* — 1959, New York, Grune & Stratton), într-un studiu prospectiv privind 100 de pacienți cu pericardită acută, remarcă faptul că aritmii semnificative apar numai la pacienții care au o suferință cardiacă și care fac o pericardită acută. Acest autor revine asupra acestei probleme într-un studiu recent, din martie 1984, — „Frequency of Arrhythmias in Acute Pericarditis Determined by Holter Monitoring", publicat în Amer. J. Cardiol.

Autorul ia în studiu 50 de pacienți cu pericardită acută, în final rămînînd numai 49 ; din aceștia, 20 nu aveau nici un semn de suferință cardiacă, iar 29 aveau antecedente de afectări cardiace, majoritatea un infarct miocardic (21). Monitorizarea s-a realizat 24 din 24 ore prin metoda Holter. Toți, la începutul monitorizării, erau în ritm sinusal. Analizînd datele obținute prin monitorizare se remarcă :

Nu s-a înregistrat nici o tulburare de ritm la 7 din cei 20 bolnavi fără o cardiopatie în antecedente (35%) și numai la 2 din cei 29 de pacienți cu o cardiopatie în antecedente (7%).

Extrasistole, fie atriale, fie atriale și ventriculare, nesemnificative, s-au înregistrat la 10 bolnavi din cei fără cardiopatie în antecedente și la 19 din cei 29 pacienți cu o cardiopatie în antecedente (65%).

Autorul consemnează apariția a 3 atacuri scurte de tahicardie supraventriculară (TSV) la cei care nu aveau antecedente, dar care s-au complicat de tamponadă cardiacă. Tulburări de ritm semnificative — ritm joncțional, *flutter* atrial, tahicardie paroxistică ventriculară, au apărut numai la cei cu antecedente de cardiopatie, la 8 din 29 de pacienți (27—28% din cazuri). Autorul ajunge la concluzia că pericardita *per se* nu determină tulburări de ritm. Tulburările de ritm semnificative, în special cele persistente, implică totdeauna o suferință cardiacă anterioară.

Tulburările de ritm care apar la cei cu o suferință pericardică sînt, deci, atribuite suferințelor cardiovasculare anterioare ; s-a acreditat ideea că intervine și miocardita subepicardică și, astfel, ar putea fi implicată și suferința nodului sinoatrial (Le Kieffre și colab. au demonstrat că inflamația pătrunde în nodul sinusal) ; oricum, incidența scăzută a aritmiilor în pericarditele acute ar putea fi atribuită și antiinflamatoarelor nespecifice sau corticoizilor, care influențează pozitiv evoluția nu numai a pericarditei ca atare, dar și a miocarditei subepicardice.

Alt aspect care merită a fi subliniat, se referă la *tamponada cardiacă*, care devine o urgență medicală și care impune și o anumită conduită practică, în anumite circumstanțe fiind recomandată pericardocenteza, iar în altele pericardectomia.

Diagnosticul de revărsat pericardic nu este totdeauna ușor, mai ales cînd este vorba de o cantitate moderată de lichid. Astăzi, benefi-

Scanned with OKEN Scanner

ciem de o metodă, care, cu mici excepții, este de o valoare excepțională în precizarea diagnosticului de revărsat lichidian. Este vorba de investigarea ecografică, asupra căreia vom reveni.

Diagnosticul de tamponadă cardiacă, în condițiile actuale de investigare, este de mare acuratețe, deși mai pot exista cazuri de diagnostic fals pozitiv și fals negativ.

Tamponada cardiacă semnifică creșterea presiunii intrapericardice datorită apariției de lichid în pericard într-o anumită cantitate și cu o anumită viteză de instalare.

Este clasic și cunoscut de toți medicii că o cantitate relativ mare de lichid (peste 1 000 ml), dacă se acumulează lent, permite o întindere maximă a pericardului, cu fenomene modeste de compresie cardiacă, în timp ce o cantitate mică ($\leqslant$ 200 ml), dacă se acumulează în cîteva ore, poate determina fenomene patente de compresie cardiacă, adică ceea ce numim o tamponadă pericardică în fază critică sau de decompensare.

Examenul clinic atent este de mare importanță, mai ales într-un anumit context simptomatic. Atrage atenția, în primul rînd, dispneea pe care o acuză bolnavul, *dispnee*, care, *în general, este severă* și este mărturia unui debit cardiac apreciabil scăzut. Alături de dispnee, pacienții se plîng de *durere toracică cu caracter pleuropericardic*, dar descriu și o senzație de *opresiune intratoracică*, precum și de *dureri abdominale, în special în hipocondrul drept și epigastru* și greață, ca expresie a congestiei hepatice și vasculare. Se mai semnalează : frisoane, febră, în funcție de suferința de bază ce determină revărsatul lichidian.

Venele jugulare sînt turgescente, ca expresie a creșterii presiunii venoase ; există un grad de *hepatomegalie dureroasă*. Este greu de apreciat clinic, prin mărirea matității cardiace, prezența lichidului pericardic, deși, clasic, se descrie „matitatea în carafă" și „matitatea globală triunghiulară". *Zgomotele cardiace pot fi asurzite, iar șocul apexian nu se poate evidenția.*

Vom fi alertați și tamponada devine critică cînd constatăm :

— Agravarea dispneei
— Tahicardie relativ importantă
— Tahipnee
— Puls scăzut
— Prezența pulsului paradoxal
— Presiunea pulsului scăzută
— Hipotensiune (TA maximă scade sub 100 mm Hg)
— TA sistolică scade cu mai mult de 10 mmHg în inspir sau
— Ta sistolică scade cu mai mult de 50% din presiunea pulsului
— Aspectul șocat al pacientului: palid, acoperit de sudoare

Pentru clinician, constatarea dispariției pulsului în inspir este un semn de foarte mare valoare, dar acesta nu se poate evidenția în caz de hipotensiune severă sau în caz de aritmie.

Desigur că, pentru confirmarea diagnosticului clinic, se impun o serie de investigații : control radiologic, ECG, ecografie.

ECG poate evidenția : microvoltajul, modificările *ST-T*, alternanța electrică (aceasta din urmă este indicatoare de tamponadă).

Explorarea radiologică permite afirmarea revărsatului, dar nu este indicatoare de tamponadă.

Explorarea ecografică este metoda cea mai utilă, care a înlocuit unele tehnici considerate suverane pînă la introducerea sa curentă : practicarea radiografiei cardiace după injectarea i.v. de CO_2, angiografia sau radioizotopii.

Prin ecografie nu numai că este posibil un diagnostic de mare acurateță privind revărsatul intrapericardic, dar se precizează și diagnosticul de tamponadă : *se evidențiază pendulările inimii în lichidul pericardic* „pendulous swinging of the heart", acesta fiind echivalentul ecografic al alternanței electrice, se evidențiază *modificările de volum ale cavităților ventriculare sub influența respirației* și în special *comprimarea VD* cu reducerea diametrului.

Diagnosticul este și mai convingător, cînd se adaugă datele oferite de cateterismul cardiac, adică datele hemodinamice :

— Presiunea venoasă centrală este în jur de 6—12 mmHg în cazurile mai puțin severe, dar poate atinge 20—25 mmHg.

— Elementul cel mai convingător este *egalizarea presiunilor diastolice din cavitățile drepte*. Astfel, *presiunea atrială dreaptă și „wedge presure" devin egale cu echilibrarea presiunilor diastolice din VD și artera pulmonară.*

Sînt, de asemenea, *destul de caracteristice curbele de presiune*, atît cele *din atriul drept cu un x descendent predominant sistolic*, cît și *cele din VD cu un platou diastolic ridicat*, ce reprezintă cca 1/3 sau chiar mai mult din presiunea sistolică și *cu un „dip" diastolic minim și precoce.*

Cateterizarea cavităților stîngi este indicată în toate cazurile în care se adaugă simptome și semne de suferință ventriculară stîngă, constatîndu-se o echilibrare a presiunii telediastolice a VS cu cea din VD.

— Prin pericardocenteză se măsoară și *presiunea intrapericardică*, care aduce o dovadă în plus pentru existența tamponadei pericardice, depășind cu 3—4 mm Hg presiunea AD.

Pericardocenteza se impune ca un act de urgență, cînd, clinic, constatăm simptome și semne de șoc, cînd presiunea venoasă centrală este peste 10 mmHg, iar presiunea arterială sub 100 mmHg sau presiunea pulsului sub 30 mmHg.

Dat fiind că majoritatea cardiologilor consideră *pericardocenteza un procedeu invaziv*, aceasta *trebuie făcută în laboratorul de cateterism cardiac și numai de către un personal antrenat*, deoarece s-a constatat că nu este lipsită de riscuri, din care unele fatale : moarte brutală, tulburări de ritm severe, ce impun o resuscitare cardiacă de urgență.

Se pare că unele incidente și accidente legate de pericardocenteză au fost imputate și locului unde s-a practicat aceasta.

Reamintim, pe scurt, aceste locuri, trimițînd, totuși, pe cititori să revadă cele scrise în tratatul lui Vaquez, privind puncția pericardică. Iată care sînt aceste puncte, după autorii de peste ocean, așa cum sînt preconizate de Friedberg :

1. În cel de al 5-lea spațiu intercostal stîng, la cca 2 cm în interiorul marginii stîngi a matității cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Acest procedeu este oarecum asemănător cu procedeul extramamar stîng menționat de Vaquez.

2. În unghiul dintre apendicele xifoid și arcul costal stîng. Este procedeul epigastric recomandat de Larrey, folosit, mai ales, de Jaboulay în Franța și Ogle în Anglia. Marfan a pus la punct acest procedeu, care a fost excelent descris de Blechmann.

3. Pe marginea stîngă a sternului, în cel de al 5-lea spațiu intercostal. Acest procedeu a fost recomandat de Baizéau încă din 1868.

4. Pe marginea dreaptă a sternului, în cel de al 5-lea sau al 6-lea spațiu intercostal. Acest procedeu a fost recomandat de Rotch.

5. În cel de al 4-lea spațiu intercostal drept la 1 cm medial de marginea dreaptă a matității cardiace.

6. Posterior, pe linia medioscapulară, în cel de al 7-lea sau al 8-lea spațiu intercostal, membrul superior stîng fiind în abducție și sprijinit pe cap. Acest procedeu a fost descris de Vaquez ca excepțional.

Se consideră ca cel mai puțin riscantă utilizarea procedeului subxifoidian, cu respectarea riguroasă a tehnicii.

Și, cu toate acestea, adică respectîndu-se indicațiile — practicarea pericardocentezei în laboratorul de cateterism, utilizîndu-se procedeul subxifoidian și de către o echipă antrenată — pot, totuși, să apară incidente sau accidente. De obicei, accidentele grave, severe, nu se mai comunică, sînt trecute sub tăcere. De aceea, ni se pare interesant articolul publicat de Bert Wong și colab. „The Risk of Pericardiocentesis", în noiembrie 1979 în Amer. J. Cardiol.

Reproducem din acest articol două tabele esențiale : un tabel în care sînt sintetizate 6 comunicări privind riscul pericardocentezei (tabelul 22) și al doilea, care se referă la datele autorilor (tabelul 23).

TABELUL 22

Complicațiile raportate privind pericardocenteza

Referințe (primul autor)	*Data*	*Numărul pericardocentezelor*	*Complicații*
Bishop Kilpatrick	1956 1965	40 20	Puncție ventriculară (6) Puncție cavităților cardiace (7) Deces (1) Hipotensiune (3)
Fredriksen Pradham Silverberg Krikorian	1971 1976 1977 1978	21 5 21 123	Puncția cavităților cardiace (3) Tamponadă cardiacă (1) Stop cardiac (1) Deces (5) Hemopericard (5) Tahicardie ventriculară (1) Pericardocenteză neproductivă (17)

Autorii ajung la concluzia că riscurile pericardocentezei diminuează cu cît echipa este mai antrenată și cu cît diagnosticul de revărsat pericardic este mai cert. O parte din incidentele și accidentele unor autori

Scanned with OKEN Scanner

ținеau de faptul că au fost unele cazuri fals pozitive de revărsat pericardic; acest risc a diminuat pînă aproape de zero (nu complet, a se vedea explorarea ecografică), prin utilizarea ecografiei.

TABELUL 23

Date privind pericardocentezele practicate de Bert Wong și colab.

Boala	*Numărul pericardocentezelor*	*Grup I*	*Grup II*	*Complicații*
Malignitate	21	19 (15 D)	2 (1 FN)	Aspirarea unui abces nesuspectat
Hemopericard	6	2	4 (2 FN)	
Uremie	5	3	2	
Tuberculoză	4	3 (1 D)	1	1 puncție VD
Variate	16	8	8	4 puncții VD1 1 stop cardiac 1 deces
	52	35 (16 D)	17	

Grup I = Pericardocenteze necomplicate și productive
Grup II = Pericardocenteze complicate, neproductive și neterapeutice
D = Pericardocenteză practicată în scop diagnostic
FN = Pericardocenteză fals negativă

După cum se știe, unii autori preferă intervenția chirurgicală pericardocentezei. Această intervenție chirurgicală poate consta din: *pericardostomie subxifoidiană* (practicarea unei ferestre mici, prin care se inserează și un tub de drenaj pentru cîteva zile); *pericardectomie parietală* (prin abordare toracică intercostală stîngă, de preferat în special în pericarditele purulente și *pericardectomia prin sternotomie*, preferată în pericarditele constrictive.

Autorii consideră ca foarte utilă pericardocenteza, în special în revărsatele considerate ca posibil neoplazice, deoarece este efectivă atît din punct de vedere diagnostic cît și terapeutic.

În caz de suspectarea unui hemopericard ei preferă pericardotomia — pericardectomia, deoarece permite vizualizarea sîngerării și luarea de măsuri eficiente.

Relativ recent, în septembrie 1983, Vandyke și colab. publică în New Engl. J. Med. (*309*, 595—596) un articol („Pulmonary Edem after Pericardiocentesis for Cardiac Tamponade") privitor la apariția unui edem pulmonar acut după practicarea pericardocentezei pentru tamponadă cardiacă. Autorii consideră această complicație neobișnuită a pericardocentezei ca secundară extragerii rapide de lichid, ceea ce a avut ca efect o creștere a întoarcerii venoase și o supraîncărcare a VS, în timp ce rezistențele periferice erau încă mari.

Un aspect clinic interesant este cel al *pericarditelor care se manifestă cu simptome și semne ce se încadrează în insuficiența cardiacă congestivă.*

Scanned with OKEN Scanner

Mai înainte de a analiza cazurile personale, vom reveni asupra constatărilor noastre legate de hemopericard, la cele 61 de cazuri ce reprezintă aproape 50% din totalul suferințelor pericardice.

Este de remarcat că la baza manifestărilor de hemopericard, în 65,5% din cazuri a stat infarctul de miocard acut — 40 cazuri; în aproape 1/4 din cazuri — 15 cazuri, anevrismul disecant de aortă, cu ruptură intrapericardică, iar în 6 cazuri (9,8%) era vorba de un anevrism ventricular rupt.

În peste 1/4 din cazuri decesul nu s-a produs brutal prin tamponadă cardiacă, cu manifestările tipice — dispnee marcată, colaps, cianoză —, ci cu simptome și semne ce au fost considerate că definesc o insuficiență cardiacă congestivă. Lichidul (sîngele) intrapericardic realizează o reducere a complianței ventriculare stîngi, care se asociază la insuficiența de pompă, caracteristică infarctului miocardic complicat.

În pericardita neoplazică, manifestările cardiace ce definesc (mimează) o insuficiență cardiacă, pot fi și singura manifestare a bolii neoplazice de bază, în speță de cele mai multe ori un carcinom bronșic cu celule mici, nediferențiate și fără expresie clinică sau radiologică pulmonară. În unele cazuri, suspiciunea de revărsat pericardic s-a afirmat clinic, în altele a constituit o descoperire necropsică. Revărsatul pericardic, care de cele mai multe ori era serohemoragic, a fost în cantitate relativ moderată ⩽ 200—250 ml și foarte probabil că a acționat prin 2 mecanisme: scăderea complianței ventriculare stîngi, manifestări de tamponadă compensată și care nu au sugerat diagnosticul.

Manifestările de insuficiență cardiacă congestivă remarcate în unele pericardite uremice, septice și tuberculoase sînt dificil de interpretat și, în mod mai mult ca sigur, au intervenit și leziunile miocardice asociate.

În cazurile de pericardită adezivă, insuficiența cardiacă congestivă era foarte probabil o insuficiență cardiacă predominant dreaptă, constricția pericardică mimînd insuficiența cardiacă.

În continuare, prezentăm cîteva aspecte clinice legate de *pericarditele acute idiopatice.*

Pericarditele acute idiopatice observate de noi reprezintă 24 de cazuri, care s-au remarcat la persoane de vîrstă tînără.

Din acestea, 6 (25%) s-au manifestat ca o pericardită fibrinoasă și/sau lichidiană, revărsatul pericardic fiind relativ redus și tranzitor.

Alte 6 cazuri (25%) s-au prezentat ca o pleuropericardită acută.

12 cazuri (50%) au îmbrăcat forma clinică de miopericardită acută. Aceste cazuri, în special, au evoluat fie ca o insuficiență cardiacă congestivă tranzitorie, fie ca o insuficiență cardiacă severă, progresivă.

Jumătate din cazurile de pericardită acută idiopatică observate de noi au evoluat cu recurențe.

Recidiva a agravat totdeauna tabloul clinic al insuficienței cardiace congestive.

În multe din aceste cazuri, s-a presupus o etiologie virotică, dat fiind contextul clinic — infecții ale căilor aeriene superioare, herpangine sau antecedente recente virale.

În 8 cazuri, s-a prelevat sînge și materii fecale pentru a se evidenția o eventuală etiologie virotică, dar cercetările noastre au fost nefructuoase.

Scanned with OKEN Scanner

Formele de miopericardită au de cele mai multe ori o evoluție severă, cu insuficiență cardiacă congestivă, care evoluează progresiv și într-un timp relativ scurt, sub 24 luni.

Dat fiind importanța investigațiilor paraclinice, vom face unele considerente foarte pe scurt, pentru unele și ceva mai pe larg pentru investigarea ecografică.

Modificările ECG sînt o consecință fie a lichidului intrapericardic, fie a compresiunii exercitată de acesta pe stratul superficial al miocardului, fie a invadării acestui strat miocardic superficial de către procesul inflamator pericardic.

Modificările sînt binecunoscute : microvoltaj în prima eventualitate, modificări de *ST-T* în celelalte două eventualități. Inițial, se produce o supradenivelare a segmentului *ST* în derivațiile standard și precordiale, în special în D_I, D_2, V_5 și V_6 ; cînd această supradenivelare revine la normal, la linia izoelectrică, apar modificările undei *T*, aplatizare și apoi inversarea acesteia.

De asemenea sînt cunoscute elementele ce permit diagnosticul ECG diferențial între infarctul de miocard acut și pericardita acută sau TEP.

Un aspect mai aparte privește modificările din IMA și pericardita asociată, aspect asupra căruia mai mulți autori s-au preocupat și în acest sens menționăm un articol recent al lui Fred Krainin și colab. și publicat în New Engl. J. Med. (1984, *311*, 10, 1 211—1 214). Autorii subliniază că 2 semne se pot considera ca cvasipatognomonice de pericardită acută : frecătura pericardică și modificările ECG tipice pentru stadiul I — adică o supradenivelare în aproape toate conducerile, în absența „unei repolarizări precoce". Spodick, în două articole, unul publicat în 1974 și altul în 1983, ne oferă datele necesare de ordin fiziologic și ECG privind manifestările ECG din pericardita acută.

Reținem care sînt criteriile care definesc stadiul I în cazul pacienților cu IMA : „noi supradenivelări de orice grad de *ST*, peste linia de bază *TP*, ce se remarcă în toate conducerile, cu excepția aVR și V1. În cazul unor inimi cu un ax *QRS* în plan frontal vertical, *ST* în VL poate fi izoelectric sau ușor deprimat ; în cadrul cordurilor cu un ax orizontal, *ST* în D-III este izoelectric sau ușor deprimat". Dacă nu se constată aceste modificări, se consideră că este vorba de o ECG anormală. Studiind 423 de cazuri de infarct, diagnosticul de pericardită acută asociată infarctului s-a făcut numai la 31 de pacienți, ceea ce reprezintă 7,3%.

Autorii consideră că semnul clinic cel mai important de pericardită este frecătura pericardică. Cît privește aportul ECG la cei 31 pacienți cu infarct și pericardită, numai într-un singur caz s-au înregistrat modificări tipice ECG ce definesc stadiul I. Deci aportul ECG la diagnosticul pericarditei din cursul infarctului miocardic acut este modest, dat fiind raritatea modificărilor segmentului *ST* de aspect diagnostic.

Esențialul privind *explorarea hemodinamică* a fost menționat, așa că nu mai revenim asupra acestui subiect. Totuși, o problemă care trebuie cunoscută se referă la *dificultățile de diagnostic privind infarctul ventricular drept* și la faptul că *insuficiența cavităților drepte*, cu dis-

Scanned with OKEN Scanner

pnee, jugulare turgescente, ficat mărit de volum și dureros, în prezența frecăturii pericardice, a absenței semnelor de stază pulmonară și a hipotensiunii arterială au pretat la diagnosticul de tamponadă cardiacă, iar datele hemodinamice, cu creșterea presiunilor în atriul drept, cu prezența semnului Küssmaul și a scăderii tensiunii sistolice în timpul inspirului cu cel puțin 10 mmHg, cu egalizarea presiunilor în cavitățile drepte, au pretat la un diagnostic diferențial cu pericardita constrictivă.

Ni se pare deosebit de interesant în acest sens articolul „Right Ventricular Infarction. Clinical Diagnosis and Differentiation from Cardiac Tamponade and Pericardial Constriction", publicat în martie 1979 în Amer. J. Cardiol. de către Lorell și colab.

Autorii au studiat 12 pacienți cu infarct ventricular drept. Toți aceștia au avut un infarct miocardic inferior. Incidența a fost mică, după datele clinice, 2,6, iar după cele necropsice cca 14%.

Cohn și colab., care s-au preocupat de infarctele ventriculare drepte, subliniază că diagnosticul trebuie suspectat la un bolnav cu un infarct inferior și care are presiunea venoasă sistemică crescută, fără manifestări pulmonare (stază, edem) și debit cardiac mic. Hemodinamic se demonstrează o creștere a presiunilor de umplere a cavităților drepte, în timp ce acestea sînt normale sau discret crescute în cavitățile stîngi. Autorii analizează în mod critic de ce au pus, în 4 cazuri, diagnosticul eronat de tamponadă cardiacă: presiune venoasă sistemică crescută, hipotensiune arterială, puls paradoxal, frecătură pericardică și echilibrarea presiunilor diastolice.

Reanalizînd cazurile, constatările hemodinamice par mai curînd sugestive de constricție pericardică decît de tamponadă: curbele de presiune din atriul drept și ventriculul drept se caracterizează prin: un Y abrupt descendent pe curba atrială dreaptă și „*dip*-ul diastolic" precoce și platoul diastolic pe curba ventriculară dreaptă. În sfîrșit, semnul Küssmaul, adică creșterea presiunii atriale medii în inspirație, se remarcă mai ales în pericardita constrictivă. Diagnosticul diferențial se face completînd investigația clinică cu ecocardiografia (se elimină astfel diagnosticul de tamponadă) și cu radionuclizi cu Th 201 și Tech. 99m.

Explorarea obișnuită radiologică poate fi de oarecare folos numai în pericarditele cu revărsat lichidian de o oarecare amploare ($\geqslant$ 250 ml).

Un semn util și căruia autorii de limbă engleză îi acordă o oarecare valoare se referă la *linia ce delimitează grosimea epicardică* și care merge de-a lungul siluetei cardiace, în special în regiunea apexiană, la 1—2 mm de marginea cordului și care indică prezența de lichid în pericard.

Practicarea manevrei Valsalva, în mod normal, determină o modificare de formă în mărimea umbrei cardiace, iar în caz de revărsat lichidian este fără efect.

Angiografia este de mare utilitate, în absența posibilităților de a face ecografia cardiacă, în precizarea diagnosticului de revărsat pericardic. Se evidențiază astfel existența unei distanțe crescute între umbra cavităților cardiace și umbra cardiacă în ansamblu.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, angiografia este utilă în caz de imposibilitate de a obține ecocardiograme interpretabile.

Deși *utilizarea radioizotopilor* a luat o mare dezvoltare și este de o mare utilitate în cardiologie, ecografia dă rezultate superioare. Metodele folosind radioizotopii sînt utile, în special în detectarea revărsatelor pericardice și se folosesc macroagregate de albumină marcate cu thalium și technețium radioactiv, obținîndu-se astfel concomitent starea perfuziei pulmonare, a ficatului și *pool*-ul sanguin intracardiac. Se poate aprecia astfel spațiul ce separă cordul de plămîni și de ficat, ceea ce permite afirmarea prezenței revărsatului lichidian.

Studiul lichidului pericardic și practica biopsiei pericardice oferă date utile precizării diagnosticului unor revărsate pericardice sau a unor pericardite de tip lichidian-constrictiv.

Ecografia este metoda care aduce cele mai utile informații privind diagnosticul pericarditelor lichidiene.

Începînd cu anul 1955, ultrasunetele au fost întrebuințate pentru prima oară în explorarea bolilor cardiace, după cum arată Edler într-un articol publicat în Acta Med. Scand.

Ecografia s-a impus ca o metodă de primă utilitate în depistarea revărsatelor pericardice și numeroase studii au fost publicate, printre care citățm studiile lui Feigenbaum și colab., Horowitz și colab., D'Cruz și colab., Green și colab., Lemire și colab., Ratshin și colab., Schurtz și colab., Laurent și colab., Martin și colab., Schiller și colab., Voelkel și colab., au adus contribuții prețioase la studiul ecografic al pericarditelor constrictive.

Ecografia s-a impus deoarece este o metodă neinvazivă, acceptată atît de bolnav, cît și de medic și care se poate repeta ori de cîte ori este nevoie.

Perfecționarea metodei, trecerea de la utilizarea ultrasunetelor în modul TM (timp-mișcare) la modul bidimensional a permis o analiză de și mai mare finețe. În mod normal, cavitatea pericardică este virtuală și pe ecogramă se realizează un singur ecou, care se confundă cu ecoul epicardic. Deci ecoul epicardopericardic se află între ecourile determinate de interfața dintre plămîn și peretele posterior al VS. Acumularea de lichid în pericard îndepărtează cele 2 foițe ale pericardului și astfel apare între ele un spațiu lipsit de ecouri. Deci elementul esențial pentru diagnostic este prezența unui spațiu fără ecouri în spatele peretelui posterior al VS, separînd peretele VS de pericardul parietal care nu se mișcă ; numai cînd avem un revărsat în cantitate relativ mică acesta se identifică în această zonă a feței posterioare a VS ; cînd revărsatul este abundent, decolarea pericardică poate interesa și zona dinaintea VD.

Din punct de vedere al semiologiei ecocardiografice, mai este de consemnat faptul că, în prezența revărsatului pericardic pericardul parietal, pierzîndu-și din mobilitate, devine aproape plat. Un alt semn util este ceea ce s-a descris ca „swinging heart", adică o pendulare a inimii a cărei amplitudine și intensitate este oarecum paralelă cu abundența revărsatului.

Scanned with OKEN Scanner

Datele ecografice pe care le vom menționa în continuare sînt inspirate dintr-un articol oarecum recent (1982) al lui Schurtz și colab. „Contribution de l'échocardiographie au diagnostic des épanchements péricardiques et des tamponades", din Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris), *31*, 5, 375--379. Datele autorilor se bazează pe analiza a 57 pacienți cu o pericardită lichidiană, din care 10 aveau și manifestări tipice de tamponadă cardiacă.

Sînt analizați următorii parametri ecografici :

Ventriculul drept (VD). Se remarcă aproape constant o creștere a diametrului diastolic, dar nu proporțională cu severitatea revărsatului pericardic. Abundența revărsatului se corelează cu creșterea excursiei peretelui anterior, dar nu este specifică.

Autorii consideră ca un semn constant și specific de tamponadă prezența unei ancoșe pe peretele anterior al VD, care survine la un interval de 0,04 sec. după complexul *QRS*.

Septul. Mișcările de tip hiperkinetic, ca și cele paradoxale ale septului, se corelează cu importanța revărsatului, fiind cu attî mai frecvente cu cît revărsatul este mai abundent.

Ventriculul sting. Se remarcă o diminuare a diametrelor VS atit cel sistolic, cît și cel diastolic, în corelație strînsă cu abundența revărsatului pericardic, care este de altfel în raport direct și cu amploarea excursiei peretelui posterior al VS.

Valva mitrală. Analiza atentă a acesteia furnizează elemente importante pentru diagnosticul de revărsat pericardic, dînd și informații asupra severității acestuia.

Amplitudinea deschiderii valvei mitrale diminuează în raport direct cu creșterea revărsatului. Panta EF diminuează în caz de tamponadă. Se mai consemnează un aspect de pseudoprolaps al marii valve mitrale, în special în revărsatele pericardice importante (17% din tamponade).

Aorta. Diametrul aortei nu este modificat, dar deschiderea valvelor sigmoide diminuează pe măsură ce se instalează și crește revărsatul. În plus, în caz de tamponadă, se mai remarcă o închidere mezosistolică a sigmoidelor anterioare. Deși acest semn este remarcat în 1/3 din cazurile de tamponadă, el este lipsit de specificitate.

Atriul sting (AS). Diametrul anteroposterior al AS diminuează pe măsură ce creșterea revărsatului este mai importantă.

Din studiile făcute reiese că ecocardiograma este o metodă foarte utilă, care confirmă, într-un anumit context clinic, diagnosticul de revărsat lichidian. Permite de asemenea a se supraveghea evoluția sub terapie medicală sau chirurgicală. Corect analizată, contribuie într-o oarecare măsură la aprecierea toleranței hemodinamice. Ecocardiografic se poate determina, pînă la un punct, abundența revărsatului.

Horowitz a propus *o metodă de cantificare* în ecografia TM, deși s-ar putea ca această cantificare să fie mai precisă prin ecografia bidimensională.

— Revărsatul este modest cînd distanța care separă ecourile epicardice de cele pericardice, înapoia VS (emițătorul în poziție submitrală), este sub 10 mm.

— *Revărsatul se consideră de abundență medie* cînd distanța de separare a ecourilor este cuprinsă între 10 și 20 mm.

— *Revărsatul este abundent* cînd există decolare atît posterioară VS cît și anterioară VD, iar distanța este mai mare de 20 mm.

Revărsatele sînt > 1 l cînd decolarea este importantă atît anterioară, cît și posterioară.

Practic, spun autorii articolului, „orice revărsat pericardic mai mare de 1 l produce o decolare posterioară ⩾ 35 mm și o decolare anterioară ⩾ 5 mm".

Autorii fac unele comentarii privind revărsatul pericardic postero-anterior și tamponada cardiacă.

O primă constatare : creșterea revărsatului pericardic nu modifică în mod semnificativ unii parametri ecografici cum ar fi : diametrele ventriculare drepte și stîngi, amplitudinea deschiderii mitrale, diametrul aortic.

Se apreciază că avem de a face cu un *revărsat abundent,* cînd :

— se remarcă o creștere a mobilității cardiace, o hiperkinezie a pereților anteriori și posteriori ;

— apar mișcări septale paradoxale ;

— se decelează pseudoprolapsul mitralei sau tricuspidei ;

— se constată închidere mezosistolică a sigmoidelor aortice.

Ultimele 3 modificări sînt consecința mișcării de balans a cordului „swinging heart", iar revărsatul lichidian este mai mare de 1 l. De asemenea, diametrul AS este diminuat.

Aceste semne se consideră ca indicatoare, dar nu specifice de tamponadă.

Autorii consideră ca *semne de tamponadă :*

— Diminuarea pantei EF < 50 mm/sec. expresie a jenei în umplerea VS, criteriu foarte semnificativ.

— Prezența ancoșei pe peretele anterior al VD, la 0,04 sec. după *QRS ;* semn ecografic constant.

Pe de altă parte, să reținem remarca lui Landau și Franconal „dacă asocierea unei decolări pericardice anterioare la una posterioară este totdeauna semnul unui revărsat abundent, constatarea izolată numai a unei decolări anterioare este fără valoare (și un țesut grăsos retrosternal o poate realiza)".

Dacă metoda ecografică s-a dovedit atît de valoroasă în diagnosticul revărsatelor pericardice, metoda nu trebuie fetișizată și cei ce o utilizează trebuie să știe că există o serie de capcane, generatoare de greșeli sau care cer o interpretare cu rezervă.

Unele trasee sînt difícil de interpretat, mai ales cînd înregistrările sînt făcute la obezi, emfizematoși sau cînd nu sînt de calitate strălucită.

În sfîrșit, ecograma trebuie înregistrată numai de un cadru care are pregătirea necesară, deoarece unele inexactități în plasarea sondei TM pot să evidențieze un spațiu posterior lipsit de ecou, dar care nu este de origine cardiacă, ci mediastinală posterioară. În anumite condiții, un sinus coronarian dilatat sau o venă cavă superioară, o aortă toracică, pot duce la un diagnostic fals de revărsat lichidian. Și un revărsat

Scanned with OKEN Scanner

pleural stîng poate necesita un diagnostic diferențial cu un revărsat pericardic.

Din acest motiv, o serie de autori publică observații personale prin care se subliniază că „pattern"-ul ecocardiografic anormal al unui spațiu înapoia peretelui posterior al VS și anterior al peretelui VD nu este complet specific pentru diagnosticul de revărsat pericardic. Astfel, Patricia Come prezintă 4 cazuri în care ecocardiograma mima un revărsat lichidian pericardic și în realitate era vorba de o fistulă importantă între artera circumflexă și sinusul coronarian (anevrism coronarian într-un caz, iar în celelalte 3 metastaze pericardice). Ratshin și colab. arată că un atriu stîng mare poate conduce la un diagnostic fals de pericardită lichidiană. Situații similare au fost consemnate în caz de limfom malign (cazul descris de Tajik), în caz de pseudoanevrism de VS (Roeland și colab.) sau de tumori care au originea sau implică pericardul (vezi „Ecocardiografia" lui Feigenbaum, ediția din 1976).

Adîncirea studiilor legate de datele ecocardiografice în cursul revărsatelor pericardice continuă să aducă precizări.

În articolele clasice de ecocardiografie, se afirma că lichidul pericardic nu se poate acumula înapoia AS, dat fiind dispoziția anatomică a pericardului aici, adică reflectarea pericardului de pe marile vase pe fața posterioară a cordului. Reflectarea pericardului de pe marile vene pulmonare pe peretele AS este de așa manieră încît nu permite o acumulare de lichid înapoia AS. Se afirmă, deci, că prezența unui spațiu lipsit de ecouri înapoia AS era datorată revărsatelor din pleura stîngă. Iată însă că au apărut o serie de comunicări ce semnalează posibilitatea, în anumite condiții, a acumulării de lichid înapoia AS.

Astfel, Greene și colab. publică un articol „Unusual Echocardiographic Manifestation of Pericardial Effusions", (Amer. J. Cardiol., 1977, 39, 112—115), în care relatează despre un astfel de caz și la care confirmarea este făcută prin pericardocenteză.

Revăzînd datele anatomice, reiese că există totuși o extindere a cavității pericardice înapoia AS, care se realizează prin sinusul pericardic oblic, un reces ce acoperă porțiunea posterioară a AS.

Deci, cînd în pericard se acumulează o cantitate mai mare de lichid, care duce la o creștere a presiunii intrapericardice, se produce o deblocare a sinusului pericardic oblic.

Iată, după Greene, mai amănunțit această situație anatomică „Sinusul oblic este închis superior și la dreapta, însă este deschis inferior și la stînga. În mod normal sau cînd lichidul pericardic este redus, acest sinus este blocat prin pericardul care este situat între intrarea venei pulmonare inferioare stîngi și vena cavă inferioară și proeminența esofagiană care este posterior situată față de sinusul oblic. Cînd lichidul crește și presiunea intrapericardică este mare, această barieră anatomică nu mai este eficientă".

Diagnosticul se va face acum în mod obligator și cu revărsatul pleural stîng. În caz de revărsat pleural, mișcările sistolice și diastolice ale peretelui atrial stîng sînt normale.

Aspecte ecocardiografice în pericardita constrictivă. Ecografic, se poate individualiza îngroșarea foițelor pericardice atît înaintea, cît și înapoia inimii, ceea ce evident, nu înseamnă constricția pericardică.

Scanned with OKEN Scanner

Un element ce indică constricția pericardică este rectitudinea peretelui posterior al VS în perioada de umplere lentă a acestuia. Această anomalie ecocardiografică nu este specifică de constricție pericardică, deoarece s-a mai consemnat la subiecți cu cardiomiopatie restrictivă, în fibroza endomiocardică sau la cei cu cardiomiopatie prin amiloidoză, situații caracterizate printr-o scădere a complianței VS.

În fine, au mai fost descrise anomalii privind mișcările septului interventricular, în special mișcări paradoxale ale acestuia. Unii autori au mai consemnat morfologia anormală în mișcările marei valve a mitralei. De curînd (1980), Deom și colab. au consacrat un studiu privind modificările ecografice ale septului interventricular postpericardectomie „Echographie du septum interventriculaire après péricardectomie", publicat în Ann. Cardiol. Angéiol., *29*, 3, 183—190.

Studiul privește 17 pacienți supuși pericardectomiei, iar înregistrările ecocardiografice s-au făcut la cîteva săptămîni pînă la cîțiva ani.

Practic vorbind, nu se pot face nici un fel de corelații între tipul de intervenție (pericardectomie), timpul scurs de la intervenție și starea clinică a bolnavilor.

Timpul scurs de la intervenție a variat între 2 săptămîni și 28 ani. După mișcările septului, s-a remarcat că acestea erau : normale la 6 pacienți, anormale dar neparadoxale la 6 pacienți și paradoxale la 5 pacienți.

Mulți autori au consemnat mișcări anormale ale septului interventricular postpericardectomie și au fost propuse mai multe explicații :

— preexistente intervenției ;

— tipul de intervenție — sternotomia mediană ar favoriza dezvoltarea unor aderențe care fixează cordul anterior, determinînd astfel anomalii în mișcarea septului ;

— pericardectomia, care determină o situație ce s-ar asemăna cu ceea ce se întîmplă în absența congenitală a pericardului, unde există mișcări paradoxale ale septului interventricular, deci mișcări excesive ale cordului și schimbări de poziție, ceea ce permite înregistrarea unei mari porțiuni a VD și accentuarea mișcărilor peretelui posterior al VS, de aici rezultînd aspectul paradoxal al mișcărilor septale. Explicațiile sînt plauzibile, dar mai dificil este să se explice aspectele normale ale mișcărilor septului interventricular la peste 1/3 din bolnavii cu pericardectomie.

Actualităţi fiziopatologice şi terapeutice privind insuficienţa cardiacă cronică

POMPILIU POPESCU

Insuficienţa cardiacă cronică (I.C.C.) rămîne în actualitate, deoarece prevalenţa şi incidenţa ei se menţin ridicate, iar prognosticul este rezervat, speranţa de viaţă măsurîndu-se în luni sau în puţini ani. Implicaţiile social-economice, dacă ne referim numai la gradul de invaliditate lucrativă şi la cheltuielile necesitate de îngrijirea pacienţilor, sînt deosebit de importante pentru sănătatea publică.

În ultima vreme s-au făcut progrese remarcabile în domeniul fiziopatologiei şi — strîns legate de acestea — şi în domeniul investigaţiilor în scopul diagnosticului şi tratamentului insuficienţei cardiace. Totuşi sînt încă multe aspecte care rămîn neclare şi asupra cărora se îndreaptă eforturile cercetărilor actuale.

Pentru clinician, merită a fi relevate unele date mai recente, pentru o mai bună înţelegere a modului de producere şi evoluţiei insuficienţei cardiace şi a mijloacelor de tratament disponibile. Braunwald şi colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *51*, 603) insistă asupra faptului că insuficienţa cardiacă reprezintă mai degrabă consecinţa alterării răspunsului ventricular faţă de solicitările crescute hemodinamice, decît severitatea încărcării hemodinamice. Ventriculul este capabil să facă faţă unor solicitări foarte crescute atît timp cît funcţia sa rămîne normală, timp de mai multe luni sau ani, fapt constatat atît la animalul de experienţă, cît şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. La un anumit punct, însă, funcţia ventriculară se deteriorează şi încep să se manifeste semnele de insuficienţă cardiacă. Deşi s-au făcut studii privind modificările biochimice, fiziologice şi anatomopatologice la scurt interval după începutul solicitărilor hemodinamice şi apoi în etapele finale ale insuficienţei cardace (I.C.), nu s-au putut preciza mecanismele prin care funcţia ventriculară normală devine deficitară în contextul hipertrofiei cardiace. Totuşi, modelele de I.C. studiate pe animal au adus date

Scanned with OKEN Scanner

interesante în acest domeniu. Răspunsurile miocardului la solicitări identice par a fi variate. Această constatare se observă și la pacienții cu I.C. De pildă, ventriculul stîng la unii bolnavi cu stenoză aortică este capabil să facă față solicitării de presiune mulți ani fără să apară dilatația sau scăderea debitului cardiac, în timp ce la alți bolnavi, cu același grad de stenoză aortică, se dezvoltă o exagerată hipertrofie și dilatație a ventriculului interesat. Exemple asemănătoare pot fi citate și în alte tipuri de solicitări, cum ar fi valvulopatiile cu volum important de regurgitare sau cardiopatiile congenitale.

Deocamdată, nu se pot preciza factorii de care depind modurile variate de răspuns ventricular la solicitările hemodinamice identice, dar există premise că, pe baza studiilor experimentale, vor fi aduse clarificări în această direcție, mai ales că, de pe acum, sînt sugerate ipoteze prin care mecanisme genetice ar putea să stea la baza diferențelor de adaptare ventriculară.

O altă problemă care atrage atenția este definirea rezervei funcționale cardiace și a metodelor de evaluare a acesteia. Astfel, cercetări efectuate în S.U.A. și Europa, mai ales în țările scandinave, evaluează funcția cardiacă prin măsurarea consumului maximal de oxigen (VO_2) al organismului în timpul probei de efort. Din datele cercetărilor efectuate nu reiese în mod evident că VO_2 maximal este un indicator sensibil al unei I.C., incipiente și, în același timp, un criteriu de apreciere al prognosticului la pacienții cu I.C. Totuși VO_2 maximal, împreună cu toleranța la efort, constituie, actualmente, metode utile pentru identificarea precoce a disfuncției ventriculare.

Un alt domeniu care a fost și este în continuare explorat pentru a se căpăta informații asupra rolului pe care îl are în I.C. îl constituie sistemele simpatic-adrenergic, renină-angiotensină-aldosteron și hormonul antidiuretic.

Este bine cunoscut faptul că mărirea rezistenței vasculare periferice produsă prin vasoconstricția de origine adrenergică constituie un mecanism de compensare, menținînd un nivel de presiune arterială adecvat în condițiile scăderii debitului cardiac în I.C. Pe de altă parte, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și vasoconstricția renală la unii pacienți cu I.C. cu scădere importantă a debitului cardiac, pot contribui la retenția hidrosalină.

Deși creșterea noradrenalinei în I.C. favorizează contracția miocardului, persistența nivelului crescut al acestei substanțe are un efect nociv asupra mușchiului cardiac, fapt demonstrat experimental la animal și bolnavi cu I.C., la care creșterea catecolaminelor se corelează cu disfuncția ventriculară. Receptorii alfa-2-adrenergici, localizați în terminațiile nervoase presinaptice, conform unor studii mai recente, au o acțiune inhibitoare de tip *feed-back* asupra eliberării de catecolamine, protejînd astfel miocardul împotriva efectului lor dăunător. Dimpotrivă, scăderea alfa-2-receptorilor ar putea influența nefavorabil evoluția I.C. Pe de altă parte, s-a arătat că plachetele sanguine umane posedă alfa-2-receptori și că, datorită acestui aspect, receptorii alfa-2-adrenergici plachetari pot constitui un *marker* al creșterii excesive de catecolamine.

Scanned with OKEN Scanner

Weiss și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *52*, 101) au determinat numărul receptorilor alfa-2-adrenergici din plachetele sanguine ale unor bolnavi (16) cu I.C.C. aparținînd claselor I, II, III și IV (după N.Y.H.A.)* în comparație cu un lot martor, compus din indivizi normali. Rezultatele studiului confirmă ipoteza că există o scădere a numărului de receptori alfa-2-adrenergici în I.C. cu nivel excesiv al noradrenalinei în plasmă. Așadar, din datele prezentate, este sugerată ideea că, prin acest test, se pot obține indicații privind conducerea tratamentului, în sensul folosirii unor agenți terapeutici, cum sînt de exemplu metildopa sau clonidina, substanțe care inhibă eliberarea de catecolamine. Totuși, primele studii privind rezultatele obținute cu clonidină în tratamentul I.C.C. nu sînt încurajatoare, dat fiind efectul inotrop negativ al acesteia. Astfel, Hermiller și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *51*, 791) au studiat efectul clonidinei la 14 pacienți cu I.C.C. moderată sau severă. Doza de 0,2—0,4 mg a redus semnificativ presiunea arterială, a scăzut presiunea capilară pulmonară, a redus frecvența cardiacă, dar nu a influențat volumul sistolic. Indicii utilizați pentru aprecierea inotropismului : dezvoltarea presiunii izovolumetrice/durata contracției izovolumetrice și perioada de preejecție au demonstrat un efect inotrop negativ. Astfel, clonidina, vasodilatator central, ocupă un loc aparte printre vasodilatatoarele utilizate în tratamentul I.C., deoarece deși produce vasodilatație arterială sistemică și pulmonară, nu produce o ameliorare a funcției sistolice, datorită efectului inotrop negativ.

Probabil că un rol important în I.C. îl au componentele celulare care controlează fluxul calciului. Unele dintre acestea sînt situate în sarcolema, iar receptorii beta-adrenergici reprezintă o astfel de componentă. Receptorii beta-adrenergici, sub influența hormonilor agoniști adrenergici, stimulează adenilciclaza, care, la rîndul său, contribuie la formarea AMP ciclic, al cărui rol este important pentru fluxul transmembranar de calciu. În I.C., receptorii beta-adrenergici contribuie la susținerea funcției cardiace, o dereglare a acesteia putînd explica simptomele apărute la efort la bolnavii cu I.C., cu tulburările clinice cunoscute.

În vederea evaluării rolului beta-receptorilor adrenergici în I.C., Bristow și colab. (New Engl. J. Med., 1982, *307*, 205) au studiat densitatea receptorilor beta-adrenergici și activitatea adenilciclazei și creatinin-kinazei, contracția musculară *in vitro* și nivelul proteinelor contractile miocardice în ventriculul stîng al inimilor normale sau deficiente de la primitorii de transplant cardiac și donatorii prospectați. La un număr de 11 corduri cu insuficiență ventriculară stîngă, în comparație cu 6 corduri normale, s-a constatat o reducere de 50—56% a beta-receptorilor și o reducere de 45% a adenilciclazei la stimularea maximală mediată de izoproterenol și o reducere de 54—73% a contracției musculare la stimularea cu izoproterenol. Nivelul proteinelor contractile nu era diferit la cordurile normale și cele deficiente. Concluzia studiului este aceea că inimile deficiente au o scădere a densității beta-receptorilor adrenergici, care determină un răspuns scăzut la stimularea cu

* New York Heart Association.

Scanned with OKEN Scanner

agoniști a contracției musculare. Așadar, dereglarea activității receptorilor beta-adrenergici ar putea reprezenta un important factor în producerea și întreținerea I.C.C.

Franciosa și colab. (Amer. Heart J., 1982, *104*, 725) au studiat la pacienții cu I.C. activitatea sistemului simpatic în relație cu proba de efort. S-a măsurat concentrația adrenalinei și noradrenalinei înainte și în cursul efortului maximal. Rezultatele au fost comparate cu cele obținute la un grup de indivizi normali. S-a constatat că noradrenalina a crescut la cardiaci în timpul efortului, dar mai puțin decît la normali. La un consum echivalent de O_2, însă, noradrenalina a fost mai crescută la cardiaci decît la normali. În condiții bazale, nivelul plasmatic al noradrenalinei era similar la ambele grupe. Rezultatele obținute par a indica o alterare a activității sistemului simpatoadrenergic la efort în cadrul I.C.C.

Levine și colab. (Amer. J. Cardiol., 1982, *104*, 725) au cercetat, de asemenea, nivelul plasmatic al noradrenalinei în paralel cu activitatea reninei plasmatice la pacienți cu I.C.C.

S-a constatat că atît noradrenalina, cît și activitatea reninei plasmatice erau crescute la pacienți cu I.C.C. în raport cu indivizii normali, dar activitatea reninei plasmatice a fost slab corelată cu valorile noradrenalinei și nu s-a corelat semnificativ cu modificările hemodinamice. Reiese din acest studiu că activitatea simpatică pare a reprezenta fie un *marker*, fie un factor activ al modificărilor hemodinamice din I.C. Din același studiu se remarcă faptul că sistemul renină-angiotensină și sistemul simpatoadrenergic sînt activate în mod independent în I.C.C.

Există ipoteze că sistemul renină-angiotensină ar putea avea un rol în producerea vasoconstricției, fenomen compensator pentru readucerea presiunii arteriale la un nivel adecvat în I.C., dar, pe de altă parte, ar putea influența nefavorabil performanța ventriculară stîngă. De fapt, activitatea reninei plasmatice este variabilă la pacienții cu I.C., dar modul în care este stimulată rămîne încă neprecizat. Tulburările hemodinamice renale și factorii de volum ar putea fi luați în considerare în această privință. Deoarece s-a constatat că agenții terapeutici cu acțiune de blocare a sistemului renină-angiotensină aduc beneficii clinice la pacienții cu I.C., studiile care încearcă să lămurească mecanismele de stimulare ale acestui sistem se bucură de un interes unanim.

Printre acestea, se remarcă studiul lui Levine și colab. (Brit. Heart J., 1982, 161) care a cercetat la pacienți cu I.C. moderată și severă relațiile dintre tulburările hemodinamice centrale, funcția renală și activitatea reninei plasmatice. Rezultatele studiului pot fi rezumate astfel :

1. Gradul I.C., evaluat prin măsurarea presiunii din atriul drept, presiunea capilară pulmonară, indexul cardiac și rezistența vasculară sistemică nu se corelează cu activitatea reninei plasmatice.

2. Funcția renală, apreciată prin nivelul ureei și creatininei plasmatice, precum și prin eliminarea de sodiu, de asemenea nu se corelează cu activitatea reninei plasmatice.

3. Activitatea reninei plasmatice variază invers cu nivelul sodiului seric.

Scanned with OKEN Scanner

Pe baza acestor rezultate s-ar putea deduce că nivelul sodiului seric (hiponatremia) ar fi un criteriu *(marker)* pentru identificarea pacienților cu I.C. cu activitate reninică plasmatică crescută și care în mod logic ar avea indicații terapeutice cu inhibitori ai enzimei de conversie.

Riegger și colab. (Amer. J. Med., 1982, *78*, 42) au studiat la pacienți cu I.C. nivelul plasmatic al hormonului antidiuretic în relație cu parametrii hemodinamici, osmolaritatea plasmei și testul la prazosin folosit pentru răspunsul receptorilor atriali la schimbările de volum. S-a constatat că un grup de pacienți avea valori ale hormonului antidiuretic mai mari față de osmolaritatea subnormală a plasmei, în timp ce alt grup avea relații normale între valorile plasmatice ale hormonului și ale osmolarității plasmatice. La grupul la care s-a administrat prazosin, scăzînd presiunea în atriul stîng, s-a constatat o creștere a hormonului antidiuretic în relație cu coborîrea presiunii.

Datele studiului sugerează că la unii pacienți cu I.C. există o creștere anormală a hormonului antidiuretic, stimulul creșterii secreției nefiind legat de osmolaritate. Mecanismul rămîne deocamdată necunoscut.

Pentru a verifica ipoteza conform căreia vasopresina are rol în vasoconstricția periferică în I.C. și retenția de apă, Goldsmith și colab. (J. Amer. Coll. Cardiol., 1983, *1*, 1 835) au măsurat nivelul plasmatic al vasopresinei (metodă radioimunologică) la bolnavi cu I.C. avansată (31 bolnavi). Comparînd rezultatele cu cele obținute pe un lot martor de normali s-a demonstrat :

1. Nivelul vasopresinei plasmatice era mai ridicat la bolnavi cu I.C. decît la normali.

2. Valorile vasopresinei nu s-au corelat cu parametrii hemodinamici.

3. Schimbările hemodinamice determinate de nitroprusiatul de sodiu și inhibiția sistemului renină-angiotensină determinate de captopril, nu au influențat nivelul plasmatic al vasopresinei. În concluzie, din acest studiu se desprind cîteva constatări : vasopresina este, în general, crescută în I.C., dar nu se corelează cu severitatea I.C., iar nivelul său plasmatic nu poate fi influențat de droguri care ameliorează modificările hemodinamice ale I.C.

Alte cercetări au demonstrat că anomalii ale funcției simpaticului și parasimpaticului ar fi răspunzătoare de frecvența relativ fixă a ritmului cardiac, caracteristică unor forme avansate de I.C.

Pentru aprecierea contribuției acestor sisteme, inițial cu rol compensator iar la un anumit moment cu rol negativ în evoluția I.C., este interesantă metoda de folosire a unor agenți blocanți : atropina pentru sistemul nervos parasimpatic, agenți blocanți beta-adrenergici pentru receptorii adrenergici cardiaci, blocanți alfa-adrenergici pentru receptorii adrenergici periferici, șaralazina pentru acțiunea sa asupra angiotensinei II, o serie de droguri cu diferite efecte de inhibiție a enzimei de conversie a angiotensinei și spironolactona pentru aldosteron. Astfel, s-ar putea identifica „profilul" fiziopatologic al insuficienței cardiace congestive și, în funcție de aceasta, s-ar putea stabili cea mai judicioasă terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

Un aspect interesant îl reprezintă modificările hemodinamice centrale și regionale întîlnite în cursul I.C.C. Astfel Goldsmith și colab. (*J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1983, *1*, 1 391) au cercetat răspunsurile hemodinamice centrale și regionale la bolnanvi cu I.C. în repaus și ortostatism, comparîndu-le cu cele obținute la normali. Frecvența cardiacă și presiunea arterială au crescut la normali în ortostatism, dar au rămas nemodificate sau au fost puțin modificate la cardiaci. Fluxul sanguin a scăzut în antebraț și ficat la normali în ortostatism, dar nu s-a modificat față de nivelul de bază la cardiaci. Rezistența vasculară sistemică a crescut la cardiaci în ortostatism, indicînd probabil că în unele teritorii rezistența a crescut. Noradrenalina, deși a crescut moderat la cei cu I.C.C., nu s-a corelat cu rezistența vasculară în antebraț și ficat.

Toate aceste date demonstrează că hemodinamica centrală, fluxul sanguin regional și rezistențele în unele paturi vasculare regionale diferă la cardiaci față de normali în ortostatism. Îndeosebi, a existat o mai mică modificare a frecvenței cardiace, a presiunii arteriale, a fluxului antebrațului și a rezistenței vasculare hepatice la cardiaci.

Wilson și colab. (Amer. J. Cardiol., 1984, *53*, 1 308 și Circulation, 1984, *69*, 1 079) au verificat, prin două studii, observații anterioare care se refereau la limitarea capacității maximale de efort la bolnavii cu I.C. determinată de scăderea fluxului sanguin în mușchii scheletici solicitați.

Primul studiu al autorilor citați confirmă datele anterioare obținute în acest domeniu. În al doilea studiu, se verifică ipoteza că tulburarea nutritivă a mușchilor scheletici prin reducerea fluxului sanguin reflectă incapacitatea inimii de a crește debitul cardiac în mod adecvat în timpul efortului, la pacienții cu I.C.C.

Autorii au cercetat debitul cardiac, extragerea de oxigen la nivelul membrelor, lactatul arterial și venos femural la 11 pacienți cu I.C. congestivă în repaus și în timpul efortului maximal, înainte și după administrarea intravenoasă de dobutamină.

S-a constatat că mărirea debitului cardiac nu a fost asociată cu creșterea fluxului în mușchii solicitați, ceea ce demonstrează o tulburare în reglarea fluxului sanguin al mușchilor scheletici la bolnavii cu I.C. congestivă.

Aceste date corespund cu constatările că tratamentul I.C. congestive cu vasodilatatoare nu ameliorează capacitatea de efort în ciuda unor manifestări ale hemodinamicii centrale atît în repaus, cît și la efort.

Digitala

Cu toate că digitala este folosită de foarte multă vreme în tratamentul I.C., actualmente începe să fie discutat locul său în cadrul tratamentului de întreținere al I.C. congestive cu ritm sinusal. Astfel, unele studii recente pun la îndoială beneficiile aduse de digitală în tratamentul de lungă durată al I.C. congestive. Lee și colab. (New Engl. J. Med., 1982, *306*, 699) au întreprins un studiu folosind metoda randomizării „dublu orb" în scopul comparării efectelor digoxinei administrată oral și ale unei medicații placebo la 25 de pacienți cu I.C. congestivă fără fibrilație atrială. Rezultatele obținute au ținut seama de datele clinice, radiografice și — în unele cazuri — de cele obținute prin

Scanned with OKEN Scanner

cateterismul cardiac. Severitatea I.C. a fost mult redusă la 14 pacienți, în timp ce la restul de 11 nu s-au constatat ameliorări. Pacienții care au răspuns favorabil la tratamentul cu digoxină aveau I.C. mai severe, dilatație mare de ventricul stîng, funcție de ejecție ventriculară mai scăzută și galop protodiastolic. Din analiza criteriilor folosite pentru aprecierea rezultatelor, s-a constatat că galopul protodiastolic corelează cel mai bine cu răspunsul la digoxină.

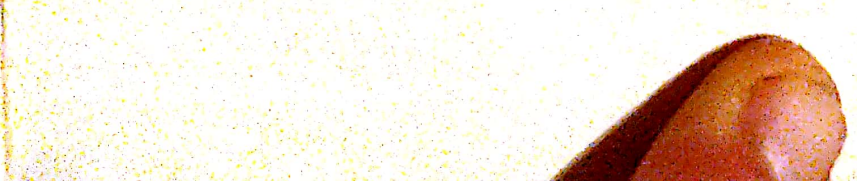
Concluzia studiului este că digoxina are efecte favorabile în tratamentul pe termen lung al I.C. fără fibrilație atrială, dacă decompensarea persistă în ciuda administrării de diuretice și se însoțește de prezența galopului protodiastolic.

Fleg și colab. (Amer. J. Med., 1982, *73*, 244) au efectuat un studiu pe un lot de 30 pacienți cu I.C. congestivă compensată, cu ritm sinusal, pentru a preciza utilitatea digoxinei în tratamentul de întreținere. S-a folosit metoda randomizării „dublu orb". La toți pacienții s-au cercetat nivelul seric al digoxinei, semnele clinice și indicii funcției cardiace. Nici un pacient care a primit medicația placebo nu a prezentat o deteriorare clinică de-a lungul a 3 luni. Oprirea digitalei s-a manifestat printr-o ușoară creștere a dimensiunii telediastolice (măsurată ecocardiografic) și o ușoară scădere a velocității de scurtare a fibrelor circumferențiale ventriculare. Perioada de ejecție a ventriculului stîng în repaus și perioada de preejecție ventriculară au fost găsite prelungite după oprirea digoxinei. Nici o exacerbare a manifestărilor clinice nu s-a observat după oprirea digoxinei.

Autorii conchid că tratamentul pe termen lung cu digoxină (tratamentul de întreținere) are un efect minor asupra performanței cardiace, care, aparent, este fără importanță clinică pentru bolnavii tratați ambulator.

Eficiența tratamentului de întreținere în I.C. congestivă a fost subiectul unui studiu prospectiv al lui Gheorghiade și Beller (Amer. J. Cardiol., 1983, *51*, 1 243). Lotul a fost compus din 24 pacienți cu I.C. congestivă cu ritm sinusal, iar durata tratamentului a fost de 39 luni. Toți bolnavii aveau cardiopatie ischemică ; 22 aparțineau clasei a III-a, iar 2 clasei a II-a (după N.Y.H.A.). 21 pacienți au fost tratați cu vasodilatatoare sau diuretice sau ambele asociate, înainte de a se întrerupe tratamentul cu digoxină. După 30 de zile de la întreruperea tratamentului cu digoxină și fără a se crește dozele celorlalte medicamente, nu s-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește simptomatologia, frecvența cardiacă, presiunea arterială, raportul cardiotoracic radiografic, semnele de stază pulmonară, fracția de ejecție a ventriculului stîng, ventriculografia radioizotopică și toleranța la efort, în timpul tratamentului cu digoxină și după întreruperea acestuia.

Din datele lucrării reiese, deci, că la bolnavii cu I.C.C. cu cardiopatie ischemică care sînt tratați cu vasodilatatoare și diuretice, întreruperea tratamentului cu digoxină nu duce la agravarea semnelor de insuficiență cardiacă. Din acest studiu menționat mai rezultă că digitala nu este neapărat necesară în I.C.C. cu ritm sinusal, pentru tratamentul de întreținere, putînd fi înlocuită cu diuretice sau vasodila-



Scanned with OKEN Scanner

tatoare sau prin asocierea acestora. În schimb, digitala continuă să reprezinte tratamentul cel mai eficient în I.C.C. cu fibrilație atrială.

Interesant din punct de vedere fiziopatologic și terapeutic este faptul că, în general, terapeutica I.C. are ca obiective creșterea contractilității miocardice sau scăderea încărcăturii inimii prin scăderea presarcinii sau postsarcinii, dar în studiul lui Lee și colab. (citați mai înainte) s-a arătat că doar 14 din 25 de pacienți cu I.C.C. au răspuns la tratamentul cu digitală. Pacienții care nu au răspuns la tratamentul tonicardiac aveau o simptomatologie redusă, dimensiunile ventriculului stîng mai mici, lipsa galopului protodiastolic și fracția de ejecție mai crescută în comparație cu pacienții care au beneficiat de tratamentul digitalic.

Aceste date sugerează că pacienții cu I.C.C. care au o scădere ușoară a funcției sistolice ventriculare nu beneficiază semnificativ de tratamentul inotrop. Probabil că ar trebui luată în considerare și îmbunătățirea umplerii ventriculare în aceste forme de I.C.C.

Un studiu recent încearcă să clarifice unele aspecte ale I.C.C. cu performanța ventriculară sistolică normală.

Studiul efectuat de Hamilton Dougherty și colab. (Amer. J. Cardiol., 1984, *54*, 778) a luat în cercetare pacienți cu I.C.C. care au fost urmăriți clinic și prin ventriculografie radioscopică. 67 (36%) nu aveau o disfuncție sistolică semnificativă, deși prezentau simptomele și semnele clinice ale I.C.C. În schimb, aproape toți pacienții studiați aveau o reducere a complianței ventriculare. Mulți dintre cei cu fracția de ejecție normală aveau hipertrofie ventriculară concentrică, fără dilatație și prevalența hipertensiunii arteriale era ridicată. Dimpotrivă, la cei cu fracția de ejecție scăzută, predomina hipertrofia excentrică. Autorii nu au găsit o corelație între severitatea simptomelor și fracția de ejecție. Prevalența bolii coronariene era similară la ambele grupe de bolnavi, dar mișcările parietale anormale ventriculare erau mai frecvente la cei cu fracția de ejecție scăzută, indicînd că disfuncția regională este în relație strînsă cu disfuncția sistolică globală ventriculară.

Studiul este relevant, deoarece demonstrează existența unui tip de insuficiență cardiacă cu disfuncție diastolică. De altfel, în ultima vreme s-a atras atenția de unii autori asupra faptului că disfuncția diastolică precede disfuncția sistolică în multe cazuri, fiind considerată chiar un *marker* precoce al instalării I.C. la hipertensivi și la coronarieni.

Factorii care pot determina anomalii ale complianței ventriculare în I.C. sînt rigiditatea musculară, creșterea masei musculare, încărcătura mare de volum, diskineziile parietale ventriculare și creșterea frecvenței cardiace, care reduce timpul de umplere ventriculară.

Din punct de vedere terapeutic, la această categorie de I.C.C. este improbabil că digitala poate aduce ameliorări prin acțiunea ei de creștere a inotropismului. Teoretic, dacă se ia în considerare ameliorarea semnelor de I.C. obținute în cardiomiopatia hipertrofică prin folosirea agenților terapeutici care îmbunătățesc complianța ventriculară, cum sînt antagoniștii calciului sau beta-blocantele, acest tratament ar putea fi utilizat și în I.C. cu disfuncție diastolică.

Scanned with OKEN Scanner

Drept criteriu de a măsura funcția ventriculară pentru identificarea acestui sindrom de I.C. se recomandă folosirea indexului de golire a atriului stîng (măsurabil prin metoda ecocardiografică).

Droguri noi cu acțiune inotropă

Cu toate că digitala rămîne agentul terapeutic cu acțiune inotropă de elecție în I.C., faptul că dozele terapeutice se întrepătrund cu cele toxice, mai ales la bolnavii cu I.C. severă sau, uneori, nu sînt tolerate de unii pacienți, s-au căutat noi droguri, cu acțiune inotropă, care pot înlocui digitala.

Amrinonul. Este o substanță derivată din dipiridină, care, după datele experimentale și clinice, este capabilă să crească debitul cardiac și să reducă presiunile de umplere ventriculară la pacienții cu I.C. Aceste proprietăți i-au făcut pe unii autori să considere că acest medicament are acțiune inotrop pozitivă. Alți autori, însă, consideră că efectele amrinonului sînt datorate unui mecanism vasodilatator. Eficiența amrinonului în I.C. congestivă a fost confirmată de Siskind și Sonnenblick (Circulation, 1981, *64*, 906) și Weber și colab. (Amer. J. Cardiol., 1981, *48*, 643). Se poate administra în I.C.C. pe cale i.v. sau pe cale orală, în doze fracționate la 8 ore, doza totală pe 24 ore fiind de 1,95 mg/kilocorp.

Sieghel și colab. (Amer. Heart J., 1983, *106*, 4 042) au administrat amrinon la pacienți cu I.C.C. severă, pe cale orală. În prima săptămînă, s-u efectuat proba de efort, constatîndu-se o creștere a capacității de efort de la 7,6 min. la 12,1 min. (valorii medii). După 8—12 săptămîni de tratament, la începutul acestui interval de timp, capacitatea de efort a crescut substanțial pînă la 15 min., dar a scăzut mai tîrziu (la sfîrșitul intrevalului) la 11 minute.

Fracția de ejecție a ventriculului stîng a crescut semnificativ la începutul tratamentului (în prima săptămînă), dar nu a mai crescut în continuare. Dimensiunile telediastolice ale ventriculului stîng au crescut față de valorile inițiale în ultima perioadă de urmărire a pacienților studiați. Rezultă că amrinonul, folosit pe termen lung, aduce ameliorări substanțiale privind capacitatea de efort, în ciuda unui declin progresiv al performanței cardiace.

Wilmshurst și colab. (Brit. Heart J., 1983, *49*, 451) au atras atenția asupra efectelor secundare ale medicamentului în urma unui studiu efectuat pe 40 pacienți cu I.C.C., cărora li s-a administrat amrinon atît pe cale i.v., cît și pe cale orală. De reținut că s-au observat scăderi importante ale presiunii arteriale la unii pacienți după administrarea i.v. a medicamentului, necesitînd, în unele cazuri, perfuzii cu plasmă. Printre efectele adverse secundare la administrarea drogului pe cale orală au fost citate : trombocitopenie, dureri abdominale, greață, vărsături, cefalee, tegumente uscate, eozinofilie, febră, splenomegalie, decolorarea unghiilor. Toate aceste efecte secundare trebuie avute în vedere în raport cu beneficiile atunci cînd se ia în considerare tratamentul cu amrinon în I.C.C.

De notat că întreruperea bruscă a medicației poate precipita apariția unui tablou clinic și hemodinamic de I.C. severă, reversibilă după

Scanned with OKEN Scanner

reinstituirea terapiei cu amrinon. Aceste observații au fost prezentate de Maskini și colab. (Amer. J. Med., 1982, *72*, 113).

Milrinonul. Este un derivat al amrinonului. Baim și colab. (New Engl. J. Med., 1983, *309*, 748) l-au folosit la 19 pacienți cu I. C. severă în doze medii de 30 mg/zi timp de 11 luni (după ce s-au testat rezultatele apreciate ca bune prin administrarea drogului prin injecții i.v.). Rezultatele au fost bune asupra simptomelor. La 10 pacienți ventriculografia izotopică a arătat o creștere a fracției de ejecție. Patru pacienți au decedat după 4—8 luni. Nici un pacient nu a avut trombocitopenie, febră, tulburări digestive sau tulburări de ritm atribuite drogului. Reiese din acest studiu că milrinonul reprezintă un preparat promițător pentru tratamentul I.C.C., neavînd efectele secundare ale amrinonului, în timp ce proprietățile inotrope sînt mai mari decît ale acestuia.

Pirbuterolul. Este bine cunoscut faptul că dobutamina, produs sintetic catecolaminic asemănător izoproterenolului, are o acțiune selectivă asupra beta-receptorilor adrenergici și că, datorită acestei proprietăți, s-a demonstrat că are efecte bune asupra performanței cardiace, fără a crește frecvența cardiacă și presiunea arterială. În I.C.C. severă, s-a demonstrat că este mai eficace decît dopamina, fără să aibă efectele nedorite ale acesteia (creșterea frecvenței cardiace și a presiunii arteriale). Inconvenientele dobutaminei se datoresc acțiunii de scurtă durată, preparatul trebuind administrat numai pe cale i.v. în perfuzii, neputînd constitui un agent terapeutic utilizat pe termen lung.

Pirbuterolul, produs chimic asemănător izoproterenolului, agonist al beta-1-receptorilor adrenergici, poate fi administrat atît i.v., cît și pe cale orală. S-au raportat rezultate favorabile utilizînd pirbuterolul pe cale orală 0,1 mg/kilocorp, acesta crescînd debitul cardiac și scăzînd presiunile de umplere ventriculară (Awwan și colab.).

Totuși, sînt și studii ce infirmă aceste rezultate (Weber și colab.). Pameliu și colab. (Amer. Heart J., 1984, *106*, 1 369) au urmărit efectele pirbuterolului atît pe termen scurt, cît și pe termen lung în I.C.C., pe un studiu dublu orb în comparație cu medicația placebo. Pe termen scurt (10 pacienți), drogul produce o creștere a indexului cardiac, a indexului volumului sistolic și a fracției de ejecție ventriculară. Aceste efecte nu au fost consemnate la administrarea medicației placebo (10 pacienți). Administrat pe termen lung (6 săptămîni), la pacienți care au răspuns bine la administrarea prealabilă, s-au notat ameliorări hemodinamice semnificative. Pacienții care au răspuns bine au fost aceia care aveau o cardiopatie ischemică.

Datele studiului par a indica rezultate favorabile atît pe termen scurt, cît și pe termen lung prin folosirea pirbuterolului în I.C.C. survenite pe fondul cardiopatiei ischemice.

Vasodilatatoarele

Încă din 1973, Chon a arătat că substanțele cu acțiune vasodilatatoare ar putea constitui o nouă terapeutică a I.C. Ideea era seducătoare ; în loc să se crească inotropismul cardiac, să se încerce reducerea suprasolicitării inimii prin scăderea presarcinii sau a postsarcinii sau a ambelor.

Scanned with OKEN Scanner

Actualmente, folosirea medicației vasodilatatoare a devenit curentă în tratamentul I.C.

Aspecte fiziopatologice privind selectarea și utilizarea vasodilatatoarelor în I.C.C.

Atunci cînd se ia în discuție indicația unei substanțe vasodilatatoare trebuie să se țină seama de acțiunea asupra circulației venoase și circulației arteriale periferice, efectele asupra circulației pulmonare, asupra diverselor circulații regionale, precum și posibilitaea unor efecte asupra sistemului nervos simpatic precum și, bineînțeles, direct asupra cordului.

De asemenea, trebuie avută în vedere etiologia I.C., severitatea sindromului de I.C., importanța dilatației ventriculare și caracteristicile complianței ventriculare, presiunii arteriale și rezistenței vasculare sistemice. Obținerea cît mai multor informații asupra acestor parametri constituie baza deciziei terapeutice.

Efectele asupra sistemelor periferice venos și arterial. Prin relaxarea mușchilor netezi arteriali și arteriolari, scad rezistențele la fluxul sanguin și se reduce impedanța aortică. Prin aceste mecanisme, va scădea rezistența față de ejecția ventriculară, va crește volumul sistolic și se va îmbunătăți funcția ventriculară. Cu alte cuvinte, scăderea postsarcinii ameliorează performanța ventriculară. Acțiunea asupra presiunii arteriale a vasodilatatoarelor în I.C. este, în general, moderată, deoarece scăderea rezistențelor vasculare este contracarată de creșterea volumului sistolic și a debitului cardiac.

Venodilatația duce la o redistribuire a volumului sanguin central către patul vascular periferic, reducînd volumul și presiunea ventriculară de umplere, scăzînd deci presarcina. În general, venodilatația la indivizi normali scade debitul cardiac, deoarece ventriculii funcționează conform curbei ascendente Frank-Starling, dar nu și la cei cu I.C. unde această curbă este relativ plată. Ținînd seama de aceste aspecte, rezultă că drogurile care au acțiune de dilatare arterială produc predominant o creștere a debitului cardiac, în timp ce drogurile cu acțiune de dilatare venoasă produc predominant o scădere a presiunilor de umplere ventriculară și vor scădea în continuare presiunile vasculare pulmonare. Așadar, medicamente ca : hidralazina și minoxidolul cresc debitul cardiac și scad rezistențele periferice, constiuind drogurile tipice cu acțiune de vasodilatare arterială, în timp ce nitrații, cu acțiune predominant venodilatatoare și o ușoară acțiune de dilatare arterială, scad predominant presiunea capilară pulmonară și au, în același timp, o acțiune inconstantă, ușoară, de creștere a debitultui cardiac. Așadar, dacă se urmărește într-o I.C. scăderea presiunilor de umplere crescute ventriculare și în același timp creșterea debitului cardiac, atunci trebuie să se recurgă la droguri cu acțiune mixtă. În acest scop, se poate utiliza nitroprusiatul de sodiu (în perfuzie) sau prazosinul (Minipres) pe cale orală, sau o combinație între nitrați și hidralazină. În același scop, se folosesc inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I în angiotensină II, care, prin acest efect, scad rezistențele vasculare periferice, dar în același timp favorizează eliberarea de noradrenalină și, potențializînd efectele acesteia, cresc debitul cardiac.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele asupra circulației pulmonare. Efectele fiecărui vasodilatator asupra circulației pulmonare nu sînt bine precizate, aspect explicat în parte prin faptul că este greu de diferențiat acțiunea directă asupra circulației pulmonare sau indirectă, prin ameliorarea funcției ventriculare stîngi, iar pe de altă parte nu există tehnici precise care să demonstreze că o substanță dată acționează pe patul venos sau pe cel arterial pulmonar.

Există mari variații între diferitele medicamente și în ceea ce privește acțiunea de vasodilatare pulmonară, fapt care se oglindește în modul în care este influențată saturația de O_2 a sîngelui arterial. Droguri cu acțiune moderată de vasodilatație pulmonară par a fi : nitroprusiatul de sodiu, dinitratul de izosorbit și nitroglicerina. Hidralazina are de asemenea o astfel de acțiune, dar ceva mai redusă. Inhibitorii enzimei de conversie, deși par a reduce rezistențele pulmonare, aceste efecte nu se asociază cu modificări ale oxigenării arteriale. Prazosinul, de asemenea, determină o vasodilatație pulmonară prin blocarea alfa-receptorilor.

Efecte asupra circulației regionale. În tratamentul I.C., un alt scop este acela de a restabili circulația în diferite sectoare în care perfuzia este scăzută. Deși debitul cardiac poate fi crescut în I.C. prin diverși agenți terapeutici, debitele regionale pot rămîne scăzute. Pentru îmbunătățirea debitelor regionale, fiecare drog vasodilatator trebuie mai întîi testat. Unele vasodilatatoare par a ameliora circulația în unele regiuni (mai ales renală) pe termen scurt, dar această acțiune în tratamentele de lungă durată rămîne încă neclară.

O serie de autori au arătat că producerea de acid lactic în timpul efortului nu scade la pacienții cu I.C.C. tratați cu hidralazină, în ciuda creșterii debitului cardiac (Rubin, Chaterjee, Parmley, Circulation, 1980, *61*, 543), (Wilson și colab., Amer. J. Med., 1981, *71*, 827).

S-a demonstrat că creșterea acidului lactic este de origine cardiacă de către Wilson și colab. (Amer. J. Cardiol., 1981, *48*, 924), care au constatat la pacienții cu I.C.C. supuși la un efort cu antebrațele, că în sîngele venos care drena regiunile mușchilor scheletici solicitați, concentrația crescută de acid lactic n-a putut fi scăzută cu ajutorul hidralazinei.

De asemenea, vasodilatatoarele arteriale (hidralazina, minoxidilul) nu sînt capabile să influențeze favorabil edemele cardiace ; dimpotrivă, le pot accentua. Colucci, Braunwald și alți autori folosind prazosinul (vasodilatator mixt) în tratamentul unor I.C.C., au constatat apariția de edeme periferice, în timp ce la pacienții la care s-a asociat spironolactona nu s-a semnalat apariția acestei complicații. Așadar, vasodilatatorele arteriale și mixte nu sînt capabile să îmbunătățească perfuzia tisulară, musculară și în timpul efortului fizic și probabil că datorită și acestui fapt nu au o influență favorabilă nici asupra edemelor cardiace.

Captoprilul are, în această privință, o poziție aparte, deoarece, reducînd activitatea aldosteronului (inhibă enzima de conversie), poate duce la scăderea edemelor cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Stimularea reflexului sistemului nervos simpatic. Administrarea unui agent vasodilatator atît la normali, cît și la pacienți cu I.C.C., antrenează un răspuns reflex al sistemului nervos simpatic, exprimat prin tahicardie. Acest reflex simpatic are o influență negativă asupra patului vascular din diferite regiuni, precum și asupra redistribuției fluxului sanguin. Amploarea activării sistemului nervos simpatic depinde de mai mulți factori (unii încă neprecizați), în care sînt incluse modificările presiunii arteriale, modificări ale complianței venelor mari, modificări ale capacitanței venoase, frecvența cardiacă.

De exemplu : hidralazina și minoxidilul determină creșterea evidentă a frecvenței cardiace, în timp ce nitrații au un efect mai slab tahicardizant. Se admite actualmente că eliberarea de noradrenalină produsă prin acțiunea simpatică determină, printr-un mecanism *feed-back*, prin intermediul alfa-receptorilor presinaptici, o inhibiție a eliberării în continuare a noradrenalinei. Droguri ca dibenzilina sau fentolamina blochează mecanismul *feed-back* în același timp cu blocarea alfa-receptorilor postsinaptici vasoconstrictori, astfel încît permite eliberarea în continuare a noradrenalinei, avînd ca rezultat un răspuns simpatic exagerat. Dimpotrivă, prazosinul are o acțiune selectivă asupra receptorilor alfa-postsinaptici, permițînd însă receptorilor alfa-presinaptici prin mecanismul *feed-back* să-și exercite acțiunea de moderare a eliberării noradrenalinei, încît reflexul simpatic este atenuat.

Chon și Franciosa au arătat că răspunsul simpatic la vasodilatatoare este, în general, atenuat în I.C.C., deoarece există o creștere a catecolaminelor plasmatice ca mecanism compensator, iar vasodilatatoarele, prin creșterea debitului cardiac, indirect scad activitatea simpatică, la care se poate adăuga scăderea reflexului mediat de baroreceptorii aortici și carotidieni, ca răspuns la micșorarea presiunii arteriale, în condițiile decompensării cardiace.

Efectele asupra miocardului. Vasodilatatoarele îmbunătățind funcția de ejecție ventriculară, este dificil de a preciza cît îi revine în producerea acestui efect acțiunii de vasodilatație și cît unei posibile acțiuni inotrop pozitive. De pildă, în cazul hidralazinei unii autori consideră că acest preparat are și o acțiune inotrop pozitivă prin intermediul — probabil — al catecolaminelor. Problema devine mai complicată în această privință în cazul unor droguri cu acțiuni mixte, vasodilatatoare și inotrop pozitive, în acest grup situîndu-se dopamina, dobutamina și amrinonul. În orice caz, trebuie subliniat că atît vasodilatatoarele cît și drogurile inotrop pozitive, ameliorînd performanța cardiacă în I.C.C., combinarea unor medicamente vasodilatatoare cu medicamente care cresc inotropismul, constituie cea mai bună metodă de tratament în insuficiența de pompă a inimii.

Vasodilatatoarele și etiologia I.C.C. Insuficiența ventriculară stîngă poate avea cauze variate : insuficiență coronariană, valvulopatii cronice, factori infecțioși sau toxici, procese infiltrative. În general, s-a constatat că etiologia bolii cardiace are o influență moderată asupra modului în care sînt modificate tulburările hemodinamice prin administrarea vasodilatatoarelor. Totuși, pentru clinician trebuie să rămînă în atenție cîteva aspecte în legătură cu etiologia I.C.C. atunci cînd se indică trata-

mentul cu vasodilatatoare. Astfel, dacă se folosesc vasodilatatoare care scad prea mult sau chiar moderat presiunea arterială la o I.C.C. survenită pe fondul unei cardiopatii ischemice, la care există deja o scădere de perfuzie determinată de stenozele coronariene ateromatoase, fenomenele de ischemie miocardică pot fi majorate. Deci, în cazul unei ischemii coronariene severe, alegerea vasodilatatorului trebuie făcută cu mult discernămînt și prudență. În cazul unei insuficiențe mitrale cu volum mare de regurgitare, care determină o scădere a debitului cardiac, vasodilatatoarele, prin faptul că reduc fracția de regurgitare, vor crește fracția de ejecție ventriculară. Aceeași situație există și în insuficiența aortică, valvulopatie care poate beneficia de administrarea vasodilatatoarelor cu toate că rezultatele sînt mai puțin evidente decît în cazul insuficienței mitrale.

Rezultate favorabile se întîlnesc în I.C.C. în care există o creștere a impedanței, care, la rîndul ei, determină o scădere a funcției sistolice ventriculare. Administrarea vasodilatatoarelor în aceste situații, scăzînd rezistența la ejecția ventriculară, ameliorează funcția sistolică ventriculară. În schimb, în I.C.C. produse de boli cardiace la care există o restricție importantă a umplerii diastolice, asociată cu o moderată reducere a funcției sistolice, răspunsul la vasodilatatoare va fi modest.

Efectele adverse. Vasodilatatoarele pot produce modificări neașteptate ale presiunii arteriale la schimbările de poziție, mai ales cele predominant arteriale. De asemenea, vasodilatatoarele, indiferent de modul lor de acțiune (asupra venelor sau arterelor), potențial stimulează sistemul renină-angiotensină (în afară, bineînțeles, de captopril) a cărui acțiune tinde să contracareze efectele favorabile hemodinamice. Asocierea lor cu diureticele trebuie făcută cu prudență, existînd riscul unor scăderi brutale ale presiunii arteriale.

Efectele pe termen lung. Acțiunile favorabile obținute cu variate tipuri de vasodilatatoare, după cum demonstrează o serie de cercetări, indică faptul că acestea apar mai ales la începutul tratamentului, uneori menținîndu-se și pe termen lung, dar alteori scăzînd treptat de-a lungul timpului. Efectul de toleranță pare a fi incriminat la unele preparate (de exemplu, nitrații cu acțiune prelungită, prazosinul, hidralazina).

Dinitratul de izosorbid. Este derivatul nitrat cu acțiune lungă cel mai frecvent utilizat în I.C.C., acțiunea sa principală fiind reducerea presiunilor de umplere ventriculară stîngă.

Administrat sublingual, devine activ după 4—5 minute, durata de acțiune fiind de 60—90 min. Administrat pe cale orală, acțiunea sa apare după 30—60 min., avînd o durată de 4—6 ore.

Datorită catabolismului important produs de prima trecere prin ficat, dozele folosite sînt, în general, crescute (40—60 mg la 4—6 ore).

Există variații individuale în ceea ce privește inactivarea preparatului în ficat. Efectele nedorite sînt : cefaleea, hipotensiunea ortostatică, tahicardia.

Hecht și colab. (Amer. J. Cardiol., 1982, *48*, 133) au cercetat efectele preparatului în I.C.C. refractară, măsurînd modificările hemodinamice și modificările ventriculografiei cu radioizotopi, înainte și după administrarea a 40 mg, la 6 ore timp de 24 ore, atît în repaus, cît și

Scanned with OKEN Scanner

mentul cu vasodilatatoare. Astfel, dacă se folosesc vasodilatatoare care scad prea mult sau chiar moderat presiunea arterială la o I.C.C. survenită pe fondul unei cardiopatii ischemice, la care există deja o scădere de perfuzie determinată de stenozele coronariene ateromatoase, fenomenele de ischemie miocardică pot fi majorate. Deci, în cazul unei ischemii coronariene severe, alegerea vasodilatatorului trebuie făcută cu mult discernămînt și prudență. În cazul unei insuficiențe mitrale cu volum mare de regurgitare, care determină o scădere a debitului cardiac, vasodilatatoarele, prin faptul că reduc fracția de regurgitare, vor crește fracția de ejecție ventriculară. Aceeași situație există și în insuficiența aortică, valvulopatie care poate beneficia de administrarea vasodilatatoarelor cu toate că rezultatele sînt mai puțin evidente decît în cazul insuficienței mitrale.

Rezultate favorabile se întîlnesc în I.C.C. în care există o creștere a impedanței, care, la rîndul ei, determină o scădere a funcției sistolice ventriculare. Administrarea vasodilatatoarelor în aceste situații, scăzînd rezistența la ejecția ventriculară, ameliorează funcția sistolică ventriculară. În schimb, în I.C.C. produse de boli cardiace la care există o restricție importantă a umplerii diastolice, asociată cu o moderată reducere a funcției sistolice, răspunsul la vasodilatatoare va fi modest.

Efectele adverse. Vasodilatatoarele pot produce modificări neașteptate ale presiunii arteriale la schimbările de poziție, mai ales cele predominant arteriale. De asemenea, vasodilatatoarele, indiferent de modul lor de acțiune (asupra venelor sau arterelor), potențial stimulează sistemul renină-angiotensină (în afară, bineînțeles, de captopril) a cărui acțiune tinde să contracareze efectele favorabile hemodinamice. Asocierea lor cu diureticele trebuie făcută cu prudență, existînd riscul unor scăderi brutale ale presiunii arteriale.

Efectele pe termen lung. Acțiunile favorabile obținute cu variate tipuri de vasodilatatoare, după cum demonstrează o serie de cercetări, indică faptul că acestea apar mai ales la începutul tratamentului, uneori menținîndu-se și pe termen lung, dar alteori scăzînd treptat de-a lungul timpului. Efectul de toleranță pare a fi incriminat la unele preparate (de exemplu, nitrații cu acțiune prelungită, prazosinul, hidralazina).

Dinitratul de izosorbid. Este derivatul nitrat cu acțiune lungă cel mai frecvent utilizat în I.C.C., acțiunea sa principală fiind reducerea presiunilor de umplere ventriculară stîngă.

Administrat sublingual, devine activ după 4—5 minute, durata de acțiune fiind de 60—90 min. Administrat pe cale orală, acțiunea sa apare după 30—60 min., avînd o durată de 4—6 ore.

Datorită catabolismului important produs de prima trecere prin ficat, dozele folosite sînt, în general, crescute (40—60 mg la 4—6 ore).

Există variații individuale în ceea ce privește inactivarea preparatului în ficat. Efectele nedorite sînt : cefaleea, hipotensiunea ortostatică, tahicardia.

Hecht și colab. (Amer. J. Cardiol., 1982, *48*, 133) au cercetat efectele preparatului în I.C.C. refractară, măsurînd modificările hemodinamice și modificările ventriculografiei cu radioizotopi, înainte și după administrarea a 40 mg, la 6 ore timp de 24 ore, atît în repaus, cît și

Scanned with OKEN Scanner

după efort. S-a constatat că drogul a dus la scăderea atît a presarcinii cît și a postsarcinii, rezultînd efecte bune asupra performanței ventriculului stîng.

Leir și colab., (Circulation, 1983, 67, 817) au studiat 30 de pacienți cu I.C.C. moderată și severă tratați cu dinitrat de izosorbid cu metoda „dublu orb" : un grup cu medicația placebo și altul cu derivatul nitrat. Au fost urmărite datele clinice și hemodinamice în repaus și după efort. După prima doză de 40 mg atît în repaus, cît și după efort, s-a constatat scăderea presiunii arteriale pulmonare, a presiunii arteriale sistemice, a rezistențelor vasculare sistemice și pulmonare, fără, însă, a crește capacitatea de efort. Pe termen lung (după 12 săptămîni), administrat pe cale orală 40 mg la 6 ore în comparație cu grupul tratat cu medicația placebo, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă clinică și o ameliorare a capacității de efort. În repaus și după efort s-a notat că presiunea arterială sistemică și rezistența vasculară sistemică au revenit la valorile de bază, în schimb presiunea arterială pulmonară și rezistența vasculară pulmonară au rămas ameliorate. Așadar, din acest studiu se desprinde faptul că după 12 săptămîni de tratament al I.C.C. cu dinitrat de izosorbid, parametrii hemodinamici se ameliorează, diminuează simptomatologia clinică și crește capacitatea de efort. Fenomenul de „toleranță" (obișnuință), care apare în tratamentul de durată se manifestă numai asupra circulației arteriale sistemice, în timp ce circulația pulmonară se menține ameliorată.

Nitroglicerina pe cale transdermică. Dat fiind faptul că nitrații cu acțiune prelungită administrați pe cale bucală sînt, în bună parte, metabolizați în ficat și că, în consecință, pentru a se obține rezultate bune trebuie folosite doze mari, s-a recurs la metoda folosirii nitroglicerinei pe cale transdermică, sub formă de unguent sau, mai nou, nitroglicerina solidă în gel sau inclusă în polimeri, aplicată pe tegumente cu ajutorul unui bandaj, timp de 12—24 ore. Sub această formă, în principiu, se asigură eliberarea nitroglicerinei (NT) continuu. Utilizarea NT pe această cale în I.C.C. este recentă. Trecerea în revistă a primelor rezultate obținute este făcută de J. Abrams, într-un editorial apărut în Amer. J. Cardiol., 1984, *54*, 220.

Rajfer și colab. au folosit în I.C.C. NT pe cale transdermică, după ce, în prealabil, au stabilit doza prin administrarea NT pe cale i.v. în perfuzie (doza la care s-au obținut rezultate favorabile). Pacienții respectivi au primit doze mari de 30—40 mg (suprafața de aplicare 48—64 cm^2) cu NT pe 24 ore. S-au obținut ca efecte favorabile scăderea presiunii de umplere a ventriculului stîng, scăderea rezistenței vasculare sistemice și creșterea concomitentă a debitului cardiac. Rezultate similare cu doze de 15—20 mg/24 ore le-au obținut și Olivari și colab. S-a constatat că după 24 ore indicii hemodinamici au revenit la valorile de bază dinaintea tratamentului.

Folosirea NT transdermic pe termen mai lung (3 luni) a fost efectuată de Sharpe și Coxon (citați de Abrams). Bolnavii tratați au fost testați prin măsurarea modificărilor hemodinamice după 24 ore, apoi au fost reevaluați după 3 luni. După această ultimă perioadă, s-a constatat că ameliorările hemodinamice erau mai reduse decît cele obținute prin

Scanned with OKEN Scanner

după efort. S-a constatat că drogul a dus la scăderea atît a presarcinii cît și a postsarcinii, rezultînd efecte bune asupra performanței ventriculului stîng.

Leir și colab., (Circulation, 1983, 67, 817) au studiat 30 de pacienți cu I.C.C. moderată și severă tratați cu dinitrat de izosorbid cu metoda „dublu orb" : un grup cu medicația placebo și altul cu derivatul nitrat. Au fost urmărite datele clinice și hemodinamice în repaus și după efort. După prima doză de 40 mg atît în repaus, cît și după efort, s-a constatat scăderea presiunii arteriale pulmonare, a presiunii arteriale sistemice, a rezistențelor vasculare sistemice și pulmonare, fără, însă, a crește capacitatea de efort. Pe termen lung (după 12 săptămîni), administrat pe cale orală 40 mg la 6 ore în comparație cu grupul tratat cu medicația placebo, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă clinică și o ameliorare a capacității de efort. În repaus și după efort s-a notat că presiunea arterială sistemică și rezistența vasculară sistemică au revenit la valorile de bază, în schimb presiunea arterială pulmonară și rezistența vasculară pulmonară au rămas ameliorate. Așadar, din acest studiu se desprinde faptul că după 12 săptămîni de tratament al I.C.C. cu dinitrat de izosorbid, parametrii hemodinamici se ameliorează, diminuează simptomatologia clinică și crește capacitatea de efort. Fenomenul de „toleranță" (obișnuință), care apare în tratamentul de durată se manifestă numai asupra circulației arteriale sistemice, în timp ce circulația pulmonară se menține ameliorată.

Nitroglicerina pe cale transdermică. Dat fiind faptul că nitrații cu acțiune prelungită administrați pe cale bucală sînt, în bună parte, metabolizați în ficat și că, în consecință, pentru a se obține rezultate bune trebuie folosite doze mari, s-a recurs la metoda folosirii nitroglicerinei pe cale transdermică, sub formă de unguent sau, mai nou, nitroglicerina solidă în gel sau inclusă în polimeri, aplicată pe tegumente cu ajutorul unui bandaj, timp de 12—24 ore. Sub această formă, în principiu, se asigură eliberarea nitroglicerinei (NT) continuu. Utilizarea NT pe această cale în I.C.C. este recentă. Trecerea în revistă a primelor rezultate obținute este făcută de J. Abrams, într-un editorial apărut în Amer. J. Cardiol., 1984, 54, 220.

Rajfer și colab. au folosit în I.C.C. NT pe cale transdermică, după ce, în prealabil, au stabilit doza prin administrarea NT pe cale i.v. în perfuzie (doza la care s-au obținut rezultate favorabile). Pacienții respectivi au primit doze mari de 30—40 mg (suprafața de aplicare 48—64 cm^2) cu NT pe 24 ore. S-au obținut ca efecte favorabile scăderea presiunii de umplere a ventriculului stîng, scăderea rezistenței vasculare sistemice și creșterea concomitentă a debitului cardiac. Rezultate similare cu doze de 15—20 mg/24 ore le-au obținut și Olivari și colab. S-a constatat că după 24 ore indicii hemodinamici au revenit la valorile de bază dinaintea tratamentului.

Folosirea NT transdermic pe termen mai lung (3 luni) a fost efectuată de Sharpe și Coxon (citați de Abrams). Bolnavii tratați au fost testați prin măsurarea modificărilor hemodinamice după 24 ore, apoi au fost reevaluați după 3 luni. După această ultimă perioadă, s-a constatat că ameliorările hemodinamice erau mai reduse decît cele obținute prin

tratamentul acut, probabil datorită fenomenului de toleranță. Studiile ce vor urma vor aduce, probabil, informații mai edificatoare asupra utilității NT' transdermice în tratamentul I.C.C. De reținut, totuși, două aspecte : necesitatea utilizării unei doze mari și fenomenul de obișnuință pe termen mai lung.

Hidralazina. Unul din agenții vasodilatatori foarte mult utilizați în I.C.C. este hidralazina (HI). Datorită reducerii rezistenței vasculare la ejecția ventriculului stîng, HI, conform studiilor făcute în ultimii ani, îmbunătățește performanța cardiacă atît în tratamentul pe termen scurt, cît și în cel pe termen lung. Totuși, nu s-au adus argumente convingătoare asupra beneficiului clinic în I.C.C. Astfel, un studiu al lui Franciosa și colab. (Amer. Heart J., 1982, *104*, 587) n-a putut demonstra nici o diferență semnificativă între HI și medicația placebo, după administrarea timp de 6 luni la pacienții cu I.C.C. aparținînd claselor a III-a și a IV-a (N.Y.H.A.).

Unii autori ca Massie și colab. (Circulation, 1981, *63*, 269) au utilzat HI în combinație cu dinitratul de izosorbid la 73 pacienți cu I.C.C. timp de 6 luni și au atras atenția asupra faptului că investigația hemodinamică inițială invazivă are valoare predictivă pentru rezultatele clinice, opinie susținută și într-un alt studiu de Walsh și colab. (Circulation, 1981, *64*, 499). În ambele studii se arată că starea clinică la instituirea tratamentului are o mică sau nici o valoare predictivă pentru răspunsul clinic al pacienților tratați.

Alți autori au arătat că dimensiunile camerei ventriculare stingi, măsurată prin ecocardiografie, este un indice important în acest context.

Wilson și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *52*, 299) au studiat răspunsurile la HI ale bolnavilor cu I.C.C., pentru a stabili dacă acestea sînt influențate de modificările hemodinamice și starea funcțională a ventriculului stîng. Pentru evaluare, au injectat i.v. 20 mg de HI. Din rezultatele obținute, autorii ajung la concluzia că răspunsul vascular la doze moderate de HI este în relație cu rezistența vasculară sistemică inițială. Răspunsul funcției de pompă a ventriculului stîng este în relație cu nivelul inițial al disfuncției ventriculare stîngi și nu cu dimensiunile camerei ventriculare sau cu presiunea atriului drept.

Într-un studiu mai recent, Conradson și colab. (Amer. Heart J., 1984, *108*, 1 001) au luat în cercetare pentru a aprecia efectele HI la bolnavi cu I.C.C. (clasa a III-a N.Y.H.A.) în comparație cu medicația placebo. HI a fost adăugată tratamentului clasic cu digoxină și diuretice, iar durata de urmărire a fost de 12 luni. După un an, mortalitatea a fost de 27% la grupul tratat cu HI și 28% la grupul cu medicația placebo.

Simptomatologia s-a îmbunătățit la ambele grupe, dar a fost mai pronunțată, cu diferență statistică semnificativă, la cei tratați cu HI.

Pacienții tratați cu HI și-au îmbunătățit capacitatea de efort cu 25%, în timp ce la grupul cu medicația placebo nu s-a notat nici o ameliorare. Examenul radiologic al imaginii cardiace a indicat o ameliorare evidentă la cei tratați, față de grupul placebo la care s-a constatat o înrăutățire.

În concluzie, autorii consideră că efectele HI sînt favorabile pentru bolnavii cu I.C.C

Scanned with OKEN Scanner

Interesante sînt de semnalat efectele secundare ale HI. În studiul mai sus menționat, doza medie folosită a fost de 149 mg/zi. Efectele secundare au apărut la 16 din cei 32 pacienți tratați, de obicei la primele doze, constînd mai ales din cefalee și palpitații. La unii pacienți, a fost nevoie de reducerea dozelor. Către sfîrșitul tratamentului, nu s-au mai semnalat efecte adverse. Nu s-a constatat apariția de simptome caracteristice bolii lupice.

Endralazina. Quiumi și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *51*, 153) au investigat acțiunea unui nou vasodilatator arterial la 10 pacienți cu I.C. refractară, bolile cardiace de bază fiind reprezentate de cardiopatia ischemică sau de cardiomiopatia cu dilatație. Pentru evaluarea rezultatelor, s-au utilizat explorări invazive. La doza de 10 mg, s-a produs o creștere a indexului cardiac și indexului volumului sistolic cu 56% și respectiv 41%, o reducere a rezistenței vasculare sistemice cu 45% și o scădere a presiunii arteriale sistemice, precum și a presiunii arteriale pulmonare și a rezistențelor vasculare pulmonare. Aceste modificări hemodinamice indică proprietăți similare cu cele ale analogului său structural, hidralazina. Important este faptul că metabolismul endralazinei este independent de starea de acetilare a pacienților și nu s-a semnalat nic un caz de boală lupică după administrarea pe termen lung a drogului.

Din accst studiu apare că endralazina ar fi mai puțin toxică decît hidralazina. Studii ulterioare vor aduce probabil mai multe date care să permită aprecierea valorii terapeutice a acestei substanțe în I.C.C.

Prazosinul. Efectele prazosinului (PR) în I.C. sînt bine cunoscute, dar eficiența tratamentului cu PR pe termen lung nu a fost apreciată prin metoda „dublu orb" cu medicație placebo, pe baza unor studii riguroase.

Markham R. și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *51*, 1 346), au controlat prin ventriculografie radioizotopică efectul drogului administrat în doză de 20 mg zilnic asupra fracției de ejecție a ventriculului stîng, volumelor telesistolice, telediastolice în repaus și după proba de efort cu bicicleta ergometric (la nivelul maximal al efortului) și variabilele clinice standard la 23 pacienți cu I.C.C. clasa a III-a, în stare de stabilitate. Studiul a fost făcut prin randomizare dublu orb pe o durată de 6 luni. Au fost comparate datele obținute de la pacienții care au primit PR, față de cei care au primit medicația placebo, toți pacienții fiind tratați timp de cel puțin o lună cu digitală și diuretice.

La începutul studiului, grupurile cu PR și placebo nu au diferit clinic și hemodinamic. PR nu a avut efecte asupra variabilelor clinice : frecvența cardiacă, presiunea arterială, indicele cardiotoracic radiologic, modificarea simptomelor în comparație cu medicația placebo. De asemenea, nu s-au constatat modificări notabile în comparație cu medicația placebo la pacienții care au luat PR în ce privește variabilele radioizotopice, în timpul probei de efort sau durata efortului. De asemenea, nu s-au constatat modificări datorate PR în comparație cu medicația placebo asupra catecolaminelor plasmatice și activității reninei plasmatice.

Totuși, a existat o moderată, dar semnificativă, creștere în greutate și a activității reninei plasmatice în poziția ortostatică, în timp, ca

Scanned with OKEN Scanner

Interesante sînt de semnalat efectele secundare ale HI. În studiul mai sus menționat, doza medie folosită a fost de 149 mg/zi. Efectele secundare au apărut la 16 din cei 32 pacienți tratați, de obicei la primele doze, constînd mai ales din cefalee și palpitații. La unii pacienți, a fost nevoie de reducerea dozelor. Către sfîrșitul tratamentului, nu s-au mai semnalat efecte adverse. Nu s-a constatat apariția de simptome caracteristice bolii lupice.

Endralazina. Quiumi și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *51*, 153) au investigat acțiunea unui nou vasodilatator arterial la 10 pacienți cu I.C. refractară, bolile cardiace de bază fiind reprezentate de cardiopatia ischemică sau de cardiomiopatia cu dilatație. Pentru evaluarea rezultatelor, s-au utilizat explorări invazive. La doza de 10 mg, s-a produs o creștere a indexului cardiac și indexului volumului sistolic cu 56% și respectiv 41%, o reducere a rezistenței vasculare sistemice cu 45% și o scădere a presiunii arteriale sistemice, precum și a presiunii arteriale pulmonare și a rezistențelor vasculare pulmonare. Aceste modificări hemodinamice indică proprietăți similare cu cele ale analogului său structural, hidralazina. Important este faptul că metabolismul endralazinei este independent de starea de acetilare a pacienților și nu s-a semnalat nic un caz de boală lupică după administrarea pe termen lung a drogului.

Din acest studiu apare că endralazina ar fi mai puțin toxică decît hidralazina. Studii ulterioare vor aduce probabil mai multe date care să permită aprecierea valorii terapeutice a acestei substanțe în I.C.C.

Prazosinul. Efectele prazosinului (PR) în I.C. sînt bine cunoscute, dar eficiența tratamentului cu PR pe termen lung nu a fost apreciată prin metoda „dublu orb" cu medicație placebo, pe baza unor studii riguroase.

Markham R. și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *51*, 1 346), au controlat prin ventriculografie radioizotopică efectul drogului administrat în doză de 20 mg zilnic asupra fracției de ejecție a ventriculului stîng, volumelor telesistolice, telediastolice în repaus și după proba de efort cu bicicleta ergometric (la nivelul maximal al efortului) și variabilele clinice standard la 23 pacienți cu I.C.C. clasa a III-a, în stare de stabilitate. Studiul a fost făcut prin randomizare dublu orb pe o durată de 6 luni. Au fost comparate datele obținute de la pacienții care au primit PR, față de cei care au primit medicația placebo, toți pacienții fiind tratați timp de cel puțin o lună cu digitală și diuretice.

La începutul studiului, grupurile cu PR și placebo nu au diferit clinic și hemodinamic. PR nu a avut efecte asupra variabilelor clinice : frecvența cardiacă, presiunea arterială, indicele cardiotoracic radiologic, modificarea simptomelor în comparație cu medicația placebo. De asemenea, nu s-au constatat modificări notabile în comparație cu medicația placebo la pacienții care au luat PR în ce privește variabilele radioizotopice, în timpul probei de efort sau durata efortului. De asemenea, nu s-au constatat modificări datorate PR în comparație cu medicația placebo asupra catecolaminelor plasmatice și activității reninei plasmatice.

Totuși, a existat o moderată, dar semnificativă, creștere în greutate și a activității reninei plasmatice în poziția ortostatică, în timp, ca

Scanned with OKEN Scanner

și tendința de a se crește dozele de diuretice la ambele grupe. Deci PR, administrat pe termen lung, nu produce o ameliorare obiectivă și subiectivă la pacienții cu I.C. stabilă clasa a III-a, tratați cu digitală și diuretice.

Higginbotham M. B. și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *52*, 782) au evaluat efectele PR pe cale orală (15—20 mg/zi) asupra simptomelor, performanței la efort și funcției ventriculului stîng într-un studiu dublu orb cu medicație placebo, care a durat 6 luni la pacienți cu I.C. clasa a III-a. Fracția de ejecție a fost măsurată în repaus și în timpul efortului pe bicicleta ergometrică prin ventriculografie radioizotopică la echilibru.

De asemenea, s-au măsurat : volumul telediastolic, volumul sistolic și debitul cardiac (prin aceeași metodă).

Deși nu au existat diferențe clinice riguroase statistic între cele două grupe, au fost sugerate diferențe calitative clinice la pacienții ce au răspuns favorabil la PR. Din 9 pacienți ce au primit PR, 5 au trecut în clasa a II-a (dintr-a III-a) și 2 au devenit asimptomatici, ceilalți 2 nu au răspuns la tratamentul cu PR, iar după întreruperea tratamentului cu acest drog au evoluat nefavorabil, fiind caracterizați ca aparținînd clasei a IV-a.

Din cei 9 care au primit medicație placebo, patru s-au ameliorat considerîndu-se ca trecînd în clasa a II-a funcțională, iar 2 s-au agravat, trecînd în clasa a IV-a funcțională.

Durata probei de efort a avut tendința să crească la cei cu PR și să scadă la cei cu medicație placebo. PR a dus la o scădere de durată a presiunii arteriale cu aproximativ 10 mmHg în repaus și o scădere a presiunii arteriale și la efort, dar nesemnificative. Fracția de ejecție a ventriculului stîng a crescut și presiunea telediastolică a ventriculului stîng a scăzut în repaus și în timpul efortului la cei cu PR, dar nu și la cei cu medicație placebo. Volumul sistolic și debitul cardiac au rămas nemodificate.

Deci, după acest studiu, apare că PR a produs modificări de durată ale presiunii arteriale și funcției ventriculului stîng, schimbări care nu au avut corespondență clinică uniformă și nici o ameliorare a capacității de efort la majoritatea bolnavilor cu I.C.C. clasa a III-a. PR nu pare a fi capabil să crească debitul cardiac în timpul efortului.

Trimazosinul. Trimazosinul este un derivat structural al prazosinului cu efecte vasodilatatoare. Ports T. și colab. (Amer. Heart J., 1983, *102*, 1 036) l-au administrat în I.C.C. pe cale orală inițial timp de 72 ore (13 pacienți) și apoi l-au prelungit 3 luni ca tratament de întreținere. După 72 ore, debitul cardiac și volumul sistolic au crescut (7 pacienți), iar rezistența vasculară pulmonară a scăzut. Aceste rezultate bune s-au menținut și după proba de efort

După 3 luni, toate aceste modificări s-au menținut. Întreruperea tratamentului a dus la deteriorarea parametrilor hemodinamici și la scăderea funcției ventriculare.

Deci, trimazosinul pare un agent potențial util pentru îmbunătățirea susținută a funcției ventriculare stîngi în I.C.C. atît în repaus, cît și după efort.

Scanned with OKEN Scanner

Captoprilul. În I.C.C., captoprilul se bucură de cel mai mare interes printre medicamentele vasodilatatoare.

Packer și colab. (Circulation, 1983, *68*, 803) au cercetat relațiile între efectele hemodinamice precoce și tardive ale captoprilului (CP) în I.C.C., utilizînd cateterismul cardiac drept și stîng, la 51 de pacienți tratați cu acest drog 2—8 săptămîni.

4 tipuri de răspuns au fost notate :

1. Tip I. — 9 pacienți au răspuns minim ; 6 au avut rezultate ce nu indicau o ameliorare pe termen lung, dar 3 au arătat rezultate bune pe termen lung.

2. Tip II. — 28 pacienți au avut inițial rezultate bune, care au rămas bune în continuare după 48 de ore și 2—8 săptămîni.

3. Tip III. — Efect trifazic. La 7 pacienți, rezultatele la primele doze au fost bune și foarte bune, dar s-au atenuat după 48 ore ; continuarea tratamentului 2—8 săptămîni a demonstrat că din nou au apărut rezultate bune, ca la primele doze.

4. Tip IV. — Apariția toleranței la drog. La restul de 7 pacienți, atenuarea după răspunsul hemodinamic inițial nu s-a menținut prin tratamentul prelungit cu CP, parametrii hemodinamici revenind după 2—8 săptămîni la valorile din faza de pretratament.

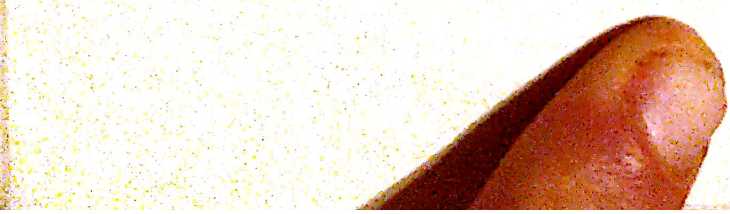
Activitatea reninei plasmaice a fost mai scăzută la cei cu răspuns minim și a fost mai crescută la cei cu răspuns trifazic, decît la cei cu tipurile II și IV.

De obicei, efectele la prima doză sînt frecvent continuate (susținute) : apariția cu întîrzieri ale acestora sau atenuări, eventuale efecte trifazice, indică faptul că factori complecși și variabili contribuie la modul de răspuns hemodinamic precoce și tardiv la pacienți tratați cu vasodilatatoare în cadrul I.C. severe.

Multe studii au demonstrat un răspuns hemodinamic benefic, rapid la pacienți cu I.C. tratați cu vasodilatatoare, dar studii pe termen lung care să măsoare efectele hemodinamice și capacitatea de efort sînt foarte puține.

Kramer și colab. (Circulation, 1983, *68*, 807) a făcut un studiu pe termen lung pe 16 pacienți cu I.G.C. tratați ambulator cu CP. Pacienții erau în clasele II—IV (N.Y.H.A.), tratați cu digoxină și diuretice. Răspunsul acut la CP a fost obiectivat prin scintigrafie, cateterism al cordului drept și evaluarea capacității de efort. Apoi pacienții au fost randomizați : un grup a fost tratat cu CP, iar celălalt cu medicație placebo și restudiați după 3 luni. Grupurile se asemănau clinic, hemodinamic și după răspunsul la efort. Ambele grupe au avut rezultate bune la tratamentul acut cu CP, presiunea de umplere a ventriculului stîng a scăzut, a crescut volumul sistolic și debitul cardiac. Rezultate bune au fost notate și la proba de efort (îmbunătățirea hemodinamicii centrale).

După 3 luni, rezultatele bune s-au menținut numai la grupul care a fost randomizat cu CP. La cei tratați cu CP, rezultatele bune au fost notate și la proba de efort cu bicicleta ergometrică (durata de efort crescută).



Scanned with OKEN Scanner

La grupul cu medicație placebo nu s-au observat ameliorări, la unii pacienți parametrii clinici și hemodinamici s-au înrăutățit față de perioada de pretratament.

Deci CP constituie un factor terapeutic util pentru I.C.C., ducînd la rezultate bune pe termen lung din punct de vedere hemodinamic atît în repaus, cît și la efort.

Captoprilul față de alte vasodilatatoare. Ronhan și colab. (Circulation, 1982, 65, 671) au studiat pe 14 pacienți cu I.C.C. modificările hemodinamice, coronariene, metabolismul miocardic și funcția ventriculului stîng după administrarea de captopril, prazosin și hidralazină.

11 pacienți au primit CP în doze progresive, pînă ce presiunea arterială a scăzut la 10 mmHg, 11 au primit prazosin și 10 au primit hidralazină. Măsurătorile hemodinamice și variabilele metabolice au fost similare înainte de tratament la toți pacienții. Cele 3 vasodilatatoare cresc indexul cardiac (CP 19%, prazosin 29% și hidralazina 36%) și scad presiunea capilară pulmonară, indicînd o îmbunătățire a funcției ventriculului stîng.

Produsul frecvență cardiacă — presiune arterială scade după CP și hidralazină cu 27%, respectiv 14%, dar numai CP scade consumul de oxigen miocardic (19%). După cum a arătat producerea de lactat miocardic (luat ca reper), ischemia s-a produs la un pacient pentru CP, la 2 pacienți cu prazosin și la 2 pacienți cu hidralazină. Astfel, la bolnavii cu I.C.C., numai CP ameliorează consistent funcția ventriculară, cu o descreștere a consumului metabolic. În ciuda îmbunătățirii hemodinamice și a funcției ventriculului stîng, funcția metabolică poate fi deteriorată în cursul tratamentului cu vasodilatatoare la unii pacienți cu I.C.C. și cardiopatie ischemică.

Packer și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *52*, 1 028) au comparat efectele CP oral și nitroprusiatului i.v. la 15 pacienți cu I.C. La doze titrate în așa fel încît să ducă la scăderea rezistenței vasculare periferice în mod similar, la fiecare pacient s-a constatat o creștere mai substanțială a indexului cardiac, dar cu o scădere mai mică a tensiunii arteriale medii la nitroprusiat decît la CP (datorită unei scăderi mai semnificative a frecvenței cardiace la CP, deși volumul sistolic era similar la ambele droguri). Deși rezistențele sistemice vasculare au scăzut similar, CP a scăzut mai mult presiunea de umplere a ventriculului stîng, dar a determinat o scădere mai mică a presiunii din atriul drept decît nitroprusiatul. Nitroprusiatul scade rezistența vasculară pulmonară, în timp ce CP are o influență nesemnificativă asupra acesteia.

Aceste diferențe atestă datele experimentale, care demonstrează că angiotensina, în afară de acțiunea directă vasoconstrictoare, are și o acțiune cronotrop pozitivă și alterează complianța ventriculară, dar are efecte minime asupra circulației venoase a membrelor și a vascularizației pulmonare.

Patru studii au fost conduse de Packer și colab. (New Engl. J. Med., 1982, *306*, 57) la 36 pacienți cu I.C.C. severă pentru a compara modificările hemodinamice centrale la CP și alte vasodilatatoare. Din aceste studii reiese că, deși CP crește mai puțin debitul cardiac decît hidralazina, nitroprusiatul și prazosinul, determină o scădere a presiunii de

Scanned with OKEN Scanner

La grupul cu medicație placebo nu s-au observat ameliorări, la unii pacienți parametrii clinici și hemodinamici s-au înrăutățit față de perioada de pretratament.

Deci CP constituie un factor terapeutic util pentru I.C.C., ducînd la rezultate bune pe termen lung din punct de vedere hemodinamic atît în repaus, cît și la efort.

Captoprilul față de alte vasodilatatoare. Ronhan și colab. (Circulation, 1982, 65, 671) au studiat pe 14 pacienți cu I.C.C. modificările hemodinamice, coronariene, metabolismul miocardic și funcția ventriculului stîng după administrarea de captopril, prazosin și hidralazină.

11 pacienți au primit CP în doze progresive, pînă ce presiunea arterială a scăzut la 10 mmHg, 11 au primit prazosin și 10 au primit hidralazină. Măsurătorile hemodinamice și variabilele metabolice au fost similare înainte de tratament la toți pacienții. Cele 3 vasodilatatoare cresc indexul cardiac (CP 19%, prazosin 29% și hidralazina 36%) și scad presiunea capilară pulmonară, indicînd o îmbunătățire a funcției ventriculului stîng.

Produsul frecvență cardiacă — presiune arterială scade după CP și hidralazină cu 27%, respectiv 14%, dar numai CP scade consumul de oxigen miocardic (19%). După cum a arătat producerea de lactat miocardic (luat ca reper), ischemia s-a produs la un pacient pentru CP, la 2 pacienți cu prazosin și la 2 pacienți cu hidralazină. Astfel, la bolnavii cu I.C.C., numai CP ameliorează consistent funcția ventriculară, cu o descreștere a consumului metabolic. În ciuda îmbunătățirii hemodinamice și a funcției ventriculului stîng, funcția metabolică poate fi deteriorată în cursul tratamentului cu vasodilatatoare la unii pacienți cu I.C.C. și cardiopatie ischemică.

Packer și colab. (Amer. J. Cardiol., 1983, *52*, 1 028) au comparat efectele CP oral și nitroprusiatului i.v. la 15 pacienți cu I.C. La doze titrate în așa fel încît să ducă la scăderea rezistenței vasculare periferice în mod similar, la fiecare pacient s-a constatat o creștere mai substanțială a indexului cardiac, dar cu o scădere mai mică a tensiunii arteriale medii la nitroprusiat decît la CP (datorită unei scăderi mai semnificative a frecvenței cardiace la CP, deși volumul sistolic era similar la ambele droguri). Deși rezistențele sistemice vasculare au scăzut similar, CP a scăzut mai mult presiunea de umplere a ventriculului stîng, dar a determinat o scădere mai mică a presiunii din atriul drept decît nitroprusiatul. Nitroprusiatul scade rezistența vasculară pulmonară, în timp ce CP are o influență nesemnificativă asupra acesteia.

Aceste diferențe atestă datele experimentale, care demonstrează că angiotensina, în afară de acțiunea directă vasoconstrictoare, are și o acțiune cronotrop pozitivă și alterează complianța ventriculară, dar are efecte minime asupra circulației venoase a membrelor și a vascularizației pulmonare.

Patru studii au fost conduse de Packer și colab. (New Engl. J. Med., 1982, *306*, 57) la 36 pacienți cu I.C.C. severă pentru a compara modificările hemodinamice centrale la CP și alte vasodilatatoare. Din aceste studii reiese că, deși CP crește mai puțin debitul cardiac decît hidralazina, nitroprusiatul și prazosinul, determină o scădere a presiunii de

Scanned with OKEN Scanner

umplere ventriculară similară cu cea produsă de nitroprusiat și prazosin, dar mai mare decît hidralazina.

CP și dinitratul de izosorbid produc o scădere similară a rezistenței vasculare sistemice și a presiunii de umplere ventriculară.

În general, se admite că indicațiile CP în I.C.C. sînt constituite de cazurile în care există o activitate crescută a reninei plasmatice. Cazurile cu activitate reninică scăzută nu răspund sau răspunsul la tratament este minim.

Un studiu foarte recent (Packer și colab. — Amer. J. Cardiol., 1984, *54*, 771) infirmă întrucîtva acest punct de vedere. Autorii demonstrează că unii bolnavi cu I.C.C. cu renină plasmatică scăzută beneficiază de tratamentul cu CP. Criteriul de identificare al acestora îl constituie apariția unei hiperreninemii reactive, care se menține timp îndelungat sub tratamentul cu CP. Ameliorările hemodinamice se corelează cu hiperreninemia plasmatică.

Deci, modificările hemodinamice centrale produse de CP diferă semnificativ de alte vasodilatatoare folosite în tratamentul I.C.C. Aceste modificări nu pot fi explicate numai prin modul cum acționează asupra sectorului arterial sau venos periferic. CP acționează mai complex asupra vaselor periferice, avînd în același timp și acțiuni independente de vasodilatația periferică.

Enalaprilul. Di Carlo și colab. (J. Amer. Coll. Cardiol. 1983, II, 865) au studiat 15 pacienți cu I.C.C. pentru a aprecia eficacitatea unui nou preparat inhibitor al enzimei de conversie al angiotensinei — enalaprilul. Efectele inițiale hemodinamice au fost creșterea indexului cardiac de la 2,1 la 2,6 l/min./m^2, scăderea presiunii în atriul drept, a presiunii arteriale și a rezistenței vasculare sistemice, fără efect semnificativ asupra presiunii arteriale pulmonare, frecvenței cardiace și rezistenței vasculare pulmonare.

În tratamentul de întreținere, s-a crescut doza diureticului, deoarece nu s-a redus hipertensiunea venoasă periferică.

Terapia cronică a arătat că la 7 pacienți ameliorarea hemodinamică s-a menținut în următoarele 4 săptămîni. Noradrenalina plasmatică a scăzut, dar activitatea reninei plasmatice a crescut. Toți pacienții au avut ameliorări subiective. Totuși, 5 pacienți au dezvoltat hipotensiune arterială la începutul tratamentului, acest fenomen fiind principalul efect advers.

În concluzie, drogul îmbunătățește funcția cardiacă și simptomele în I.C.C., dar are două efecte secundare : hipotensiunea arterială și hipertensiunea venoasă sistemică.

Nifedipina. Date mai noi au lăsat să întrevadă că blocanții canalelor de calciu (în speță nifedipina) pot fi utilizați în I.C.C. Totuși, în contrast cu alte substanțe vasodilatatoare, nifedipina (NF), blocînd intrarea calciului prin membrana celulară, afectează și fibrele miocardice, producînd un efect inotrop negativ. Acest efect însă poate fi în bună parte contracarat de acțiunea vasodilatatoare puternică, care reduce presarcina ventriculului stîng, asociată cu un reflex de stimulare simpatică permițînd o mai bună golire a ventriculului și o creștere a performanței ventriculului stîng (Ludbrock și colab., Circulation, 1982, *85*, 489).

Scanned with OKEN Scanner

Alte date, însă, au demonstrat că în I.C. severă efectul periferic vasodilatator și efectul cardiopresor au ca rezultat doar o limitată îmbunătățire sau uneori o deteriorare a performanței ventriculului stîng (Alveo și colab., Amer. J. Med., 1982, *72*, 482).

Într-un studiu recent, Elkayam și colab. (Amer. J. Cardiol., 1984, *54*, 127) au urmărit comparativ efectele asupra parametrilor hemodinamici ai NF și hidralazinei (HI) prin metoda randomizării încrucișate la pacienții cu I.C. severă (15 pacienți) situați în clasele a III-a și a IV-a (N.Y.H.A.). Pacienții respectivi au primit în tot timpul studiului digitală (digoxin). Dozele de NF și HI au fost stabilite în așa fel încît să producă o reducere a rezistențelor vasculare sistemice comparabile.

Toți pacienții au demonstrat o reducere de cel puțin 25% a rezistenței vasculare periferice cu HI (pe cale i.v. în doze de 5—30 mg). De asemenea, 11 pacienți au avut aceleași efecte cu NF (administrată oral 20—50 mg). Deși acest ultim grup de 11 pacienți au avut după administrarea de NF o reducere a rezistențelor vasculare periferice similară cu cea obținută cu HI, creșterea indexului cardiac, a indexului volumului sistolic și a indexului travaliului sistolic au fost mai scăzute. La cei 4 pacienți tratați cu NF la care nu s-a obținut o scădere a rezistenței vasculare sistemice de cel puțin 25%, s-au notat înrăutățiri hemodinamice. Toate aceste date sugerează că NF exercită o acțiune inotrop negativă, care este numai parțial limitată de acțiunea vasodilatatoare.

Evaluarea clinică a efectelor directe cu NF asupra contractilității miocardice este greu de apreciat, deoarece metodele folosite pentru evaluarea funcției miocardice sînt influențate direct sau indirect de efectele reflexe de vasodilatație periferică.

Acest studiu infirmă datele lui Bellooci și colab. (J. Cardiovasc. Pharmacol., 1982, 655) care au obținut rezultate bune în I.C. cu NF 20 mg la 6 ore atît pe termen scurt, cît și pe termen lung (2 luni).

Cantelli și colab. (Amer. Heart J., 1983, *106*, 308) au demonstrat că asocierea digoxinei pe cale i.v. (0,01 mg/kilocorp cu NF 10 mg (pe cale sublinguală) au îmbunătățit mai net debitul cardiac și presiunea de umplere ventriculară stîngă la bolnavii cu I.C.C. (majoritatea cu cardiopatie ischemică), în comparație cu folosirea numai a unuia din cele două droguri menționate.

Toate aceste rezultate arată că mai este nevoie de studii bazate pe o metodologie adecvată, pentru a clarifica rolul NF în I.C.C. Pînă în prezent, însă, există îndoieli asupra beneficiilor terapeutice ale NF în I.C.C.

Bromocriptina. Sistemul simpatic și sistemul renină-angiotensină au o activitate crescută în I.C. și pot contribui la un exces de vasoconstricție și la deteriorarea performanței cardiace. Bromocriptina (BR), un activator al alcaloidului de ergot cu acțiune agonistă asupra receptorilor dopaminadrenergici, produce o scădere a noradrenalinei plasmatice. Drogul are proprietăți vasodilatatoare prin acțiune directă asupra receptorilor dopaminergici. Francis G. și colab. (Amer. Heart J., 1983, *106*, 100) au cercetat acțiunea drogului prin investigații hemodinamice și activitatea asupra sistemului simpatic și sistemului renină-angiotensină în I.C. Parametrii standard hemodinamici, noradrenalină plasmatică

Scanned with OKEN Scanner

și activitatea reninei plasmatice au fost măsurați înainte și după administrarea unei doze de 2,5 mg de BR la 10 pacienți cu I.C.C. stabilă.

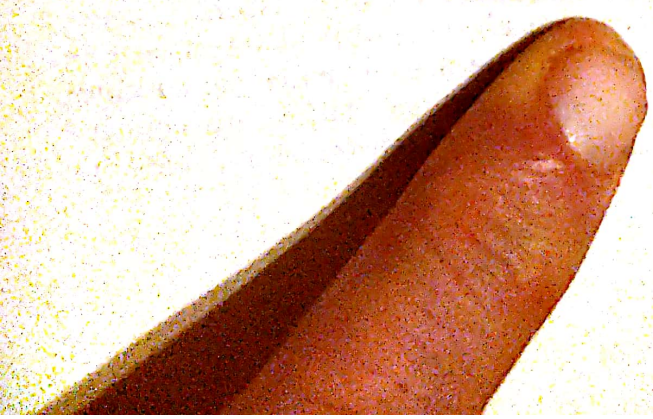
S-a constatat scăderea noradrenalinei, a frecvenței cardiace, a presiunii arteriale, a rezistenței vasculare periferice. S-a notat o creștere a volumului sistolic, o scădere a presiunii de umplere a ventriculului stîng și a presiunii atriului drept.

Toate aceste schimbări sînt statistic semnificative. Activitatea reninei plasmatice nu s-a modificat. Drogul a fost bine tolerat. Deși efectele asupra noradrenalinei plasmatice contribuie la ameliorarea stării hemodinamice în I.C., acțiunea directă vasodilatatoare și acțiunea asupra receptorilor dopaminergici pare a fi demonstrată după datele acestui studiu.

Deci, pe termen scurt (acțiune „acută') BR pare utilă pentru tratamentul I.C., ameliorînd modificările hemodinamice ; rămîne de văzut prin studii ulterioare dacă și pe termen lung rezultatele sînt satisfăcătoare.

Levodopa. Sînt interesante rezultatele obținute în I.C.C. cu levodopa, într-un studiu pilot întreprins de Rajfer și colab. (New Engl. J. Med., 1984, *310,* 1 357). Levodopa este un produs care se transformă în dopamină. Administrat pe cale orală în doze de 1,5—2 g la 10 pacienți cu I.C.C. severă, s-a notat că răspunsul maximal hemodinamic a apărut la o oră de la ingestia medicamentului, fiind caracterizat prin creșterea indexului cardiac și scăderea rezistenței vasculare sistemice. Aceste efecte au persistat 4—6 ore. Presiunea de umplere ventriculară, frecvența cardiacă și presiunea arterială au rămas neschimbate. O bună corelație a existat între concentrația în plasmă a dopaminei și indexul cardiac. Cinci pacienți care au fost tratați pe termen lung, reevaluați după 6 luni, au avut răspunsuri hemodinamice similare.

Modificările favorabile hemodinamice s-au datorat activării receptorilor adrenergici beta-1 și receptorilor dopaminergici I și dopaminergici II de către dopamina derivată din levodopa. Este interesant a se urmări studiile ulterioare cu acest drog administrat în I.C., deoarece primele rezultate par promițătoare.



Scanned with OKEN Scanner

Actualități privind medicamentele antianginoase

M. MANUCHIAN

Angina pectorală este noțiunea folosită pentru descrierea durerii toracice, rezultată consecutiv unei relative deficiențe de irigare într-o anumită regiune sau regiuni ale miocardului. Accesul anginos poate surveni fie cînd nevoia crescută de oxigen depășește oferta, fie consecutiv unei reduceri primare a eliberării de oixgen către țesuturi. Majoritatea subiecților cu *angor pectoris* au ca substrat un proces de ateroscleroză a coronarelor, dar criza poate să apraă, de asemenea, la pacienți cu hipertrofie ventriculară, miocardiopatie etc.

Explicarea apariției anginei în aceste circumstanțe constă în aceea că, în anumite condiții patologice, chiar coronarele normale nu pot furniza adecvat oxigen miocardului (hipertrofie, dilatare sau insuficiență) (fig. 25).

Subiecții normali nu realizează criza anginoasă, deoarece — probabil — inima este protejată față de o importantă dereglare a echilibrului între nevoi și ofertă prin factori care limitează activitatea fizică (dispnee, oboseală).

Ateroscleroza este principalul factor patologic predispozant pentru declanșarea crizelor anginoase prin alterarea funcției coronarelor.

Reducerea marcată a lumenului uneia sau mai multor artere coronare conduce la o scădere a oxigenului necesar zonelor irigate și, consecutiv, în condiții de efort fizic sporit, expunere la frig, *stress* emoțional sau după mese copioase, poate surveni criza anginoasă (tabelul 24).

Pentru înțelegerea efectelor terapeutice ale medicamentelor antianginoase, în general se impune precizarea factorilor care sînt implicați în echilibrul fiziologic între nevoi și ofertă în oxigen al miocardului.

Consumul de energie al cordului, în raport cu dimensiunile acestuia, este maxim față de cel al altor organe ale corpului și depinde exclusiv de metabolismul aerobic ; de aceea, eliberarea (furnizarea) oxigenului este critică pentru realizarea activității cardiace. Diferența concentrației arteriovenoase a oxigenului în circulația coronariană este de

Scanned with OKEN Scanner

10—12 vol. %, iar extracția oxigenului este de aproximativ 75% ; în raport cu acest aspect, în circulația sistemică diferența arteriovenoasă este de 4 vol. %, iar extracția oxigenului este de aproximativ 25%. Cifrele evidențiază capacitatea inimii de extragere a oxigenului. Deși cordul este capabil să extragă o mică proporție suplimentară de oxigen din sîngele care-l perfuzează, această posibilitate este limitată din cauza extracției cvasi-maximale a O_2 în cursul sistolei și constituie primul determinant al ofertei de O_2.

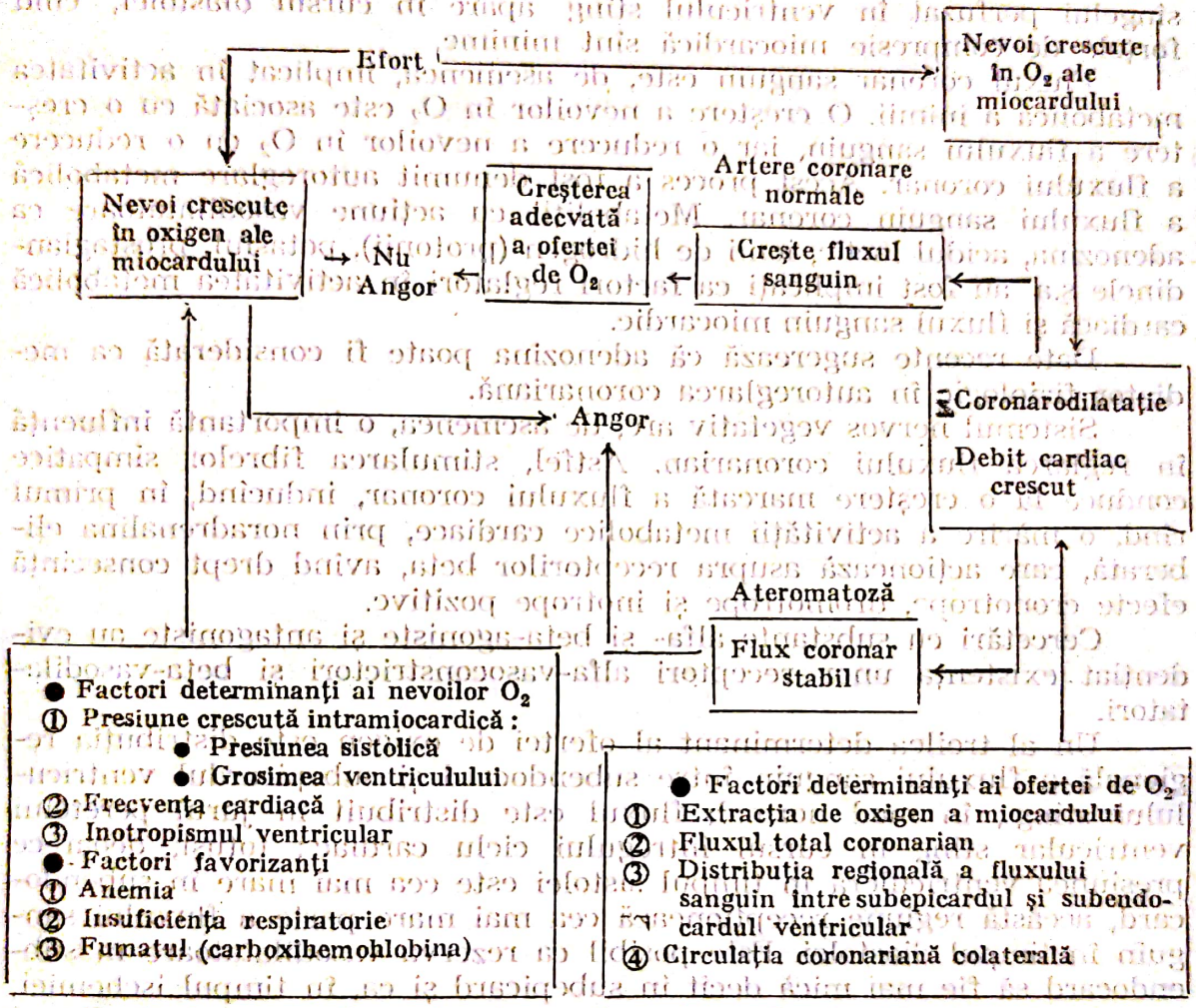


Fig. 25. — Procesele fiziopatologice implicate în răspunsul adecvat sau inadecvat al miocardului în efort.

TABELUL 24

Sindroame anginoase la pacienți cu afecțiuni ale arterelor cororiene

Angina pectorală stabilă
Angina pectorală instabilă
Insuficiența coronariană acută
Angina Prinzmetal
Infarctul miocardic acut

Determinantul major al ofertei de O_2 miocardic în condiții fiziologice este, însă, fluxul sanguin total coronar.

În mod obișnuit — în condiții normale — fluxul coronarian poate crește de 4—5 ori pentru a face față nevoilor crescute de oxigen datorate efortului fizic.

Viteza fluxului coronarian este dependentă direct de presiunea aortică și invers proporțională cu rezistența vaselor mici coronare.

Presiunea sanguină diastolică și durata diastolei sînt deosebit de importante pentru irigația coronariană, respectiv cea mai mare parte a sîngelui perfuzat în ventriculul stîng apare în cursul diastolei, cînd forțele de compresie miocardică sînt minime.

Fluxul coronar sanguin este, de asemenea, implicat în activitatea metabolică a inimii. O creștere a nevoilor în O_2 este asociată cu o creștere a fluxului sanguin, iar o reducere a nevoilor în O_2 cu o reducere a fluxului coronar. Acest proces a fost denumit autoreglare metabolică a fluxului sanguin coronar. Metaboliții cu acțiune vasodilatatoare ca adenozina, acidul lactic, ionii de hidrogen (protonii), potasiul, prostaglandinele ș.a. au fost implicați ca factori reglatori în activitatea metabolică cardiacă și fluxul sanguin miocardic.

Date recente sugerează că adenozina poate fi considerată ca mediator fiziologic în autoreglarea coronariană.

Sistemul nervos vegetativ are, de asemenea, o importantă influență în reglarea fluxului coronarian. Astfel, stimularea fibrelor simpatice conduce la o creștere marcată a fluxului coronar, inducînd, în primul rînd, o mărire a activității metabolice cardiace, prin noradrenalina eliberată, care acționează asupra receptorilor beta, avînd drept consecință efecte cronotrope, dromotrope și inotrope pozitive.

Cercetări cu substanțe alfa- și beta-agoniste și antagoniste au evidențiat existența unor receptori alfa-vasoconstrictori și beta-vasodilatatori.

Un al treilea determinant al ofertei de oxigen este distribuția regională a fluxului sanguin între subendocard și subepicardul ventriculului stîng; în mod normal, fluxul este distribuit în jurul peretelui ventricular stîng în cursul întregului ciclu cardiac; totuși, deoarece presiunea ventriculeră în timpul sistolei este cea mai mare în subendocard, această regiune recepționează cea mai mare parte a fluxului sanguin în timpul diastolei. Este posibil ca rezerva vasodilatatoare în subendocard să fie mai mică decît în subepicard și ca, în timpul ischemiei, care conduce la hipotensiune severă sau la stenoză coronariană, fluxul sanguin subendocardic să fie mai marcat afectat decît fluxul subepicardic.

Pentru acest motiv se produce, în mod obișnuit, ischemie subendocardică în timpul crizelor acute de *angor pectoris* induse prin *stress*.

Atît nitrații, cît și beta-blocantele, două clase importante de substanțe antianginoase, cresc fluxul sanguin subendocardic și reduc, astfel, ischemia.

Un alt determinant al ofertei de O_2 pentru miocardul ischemic este și circulația coronariană colaterală.

Circulația colaterală constituie un sistem de vase care se substituie unui vas coronar major care a fost obstruat sau a devenit nefunc-

Scanned with OKEN Scanner

țional. Sistemul se dezvoltă în cursul unei obstrucții treptate a coronarelor și, în acest fel, previne sau limitează dimensiunea leziunii miocardice.

Capacitatea funcțională a acestor colaterale este, însă, limitată și devine neadecvată în timpul unui *stress* sau unor eforturi mai mari. Nitrații, prin dilatația indusă, pot crește fluxul sanguin către miocardul ischemiat și pe calea acestor colaterale.

Cei 3 determinanți majori ai nevoilor în O_2 ai miocardului sînt tensiunea peretelui miocardic, frecvența cardiacă și contractilitatea (inotropismul) (fig. 26).

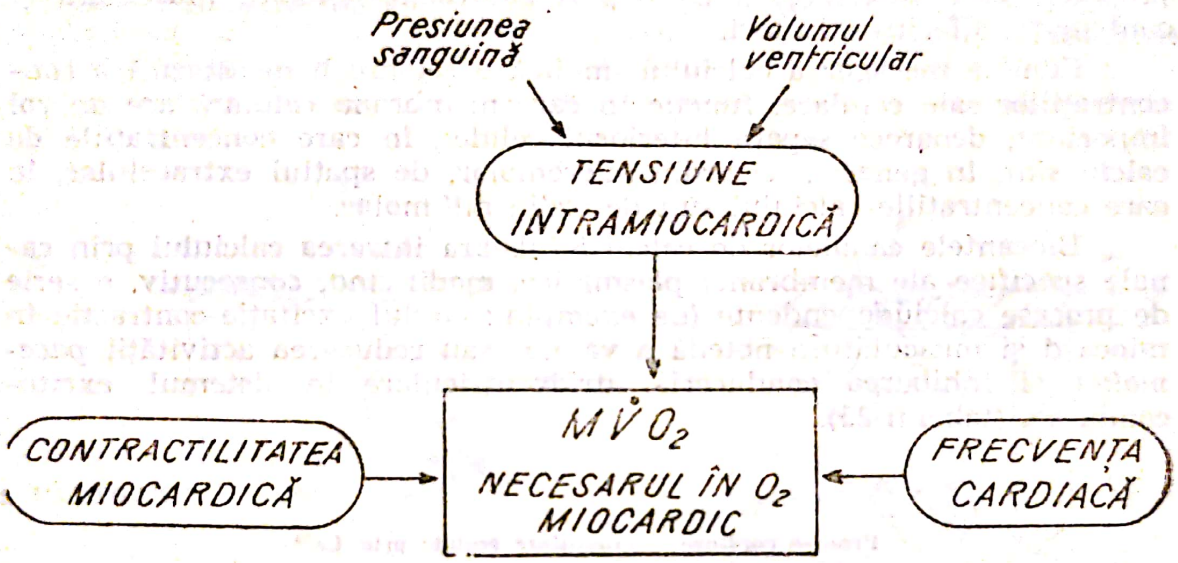


Fig. 26. — Reprezentarea schematică a celor 3 determinanți majori ai consumului de oxigen (MVO_2).

Tensiunea peretelui miocardic, după legea lui Laplace, este direct proporțională cu durata presiunii ventriculare și cu raza ventriculului și invers proporțională cu grosimea peretelui.

Raza inimii este legată direct de volumul ventricular. Pentru o anumită frecvență cardiacă și forță de contracție, cu cît va fi mai mare volumul cardiac, cu atît va avea nevoie de mai mult O_2 și va realiza o mai mare tensiune a peretelui pentru a dezvolta aceeași presiune sistolică.

Frecvența cardiacă este al doilea determinant major al consumului de O_2. Cu cît crește frecvența cardiacă, pînă la o anumită limită, cu atît mai mari vor fi nevoile în O_2.

Al treilea determinant al necesarului de O_2 este inotropismul cardiac. Cu cît forța de contracție a inimii va fi mai mare, cu atît va fi mai mare necesarul de O_2 pentru aceeași frecvență cardiacă și tensiune a peretelui miocardic.

Tratamentul anginei pectorale a realizat, în ultimii ani, importante progrese prin înțelegerea mecanismelor care conduc la apariția crizelor anginoase și a modalităților de prevenire sau înlăturare a cauzelor care conduc la manifestarea patologică.

Scanned with OKEN Scanner

În acest sens, precizarea mecanismelor intime, biochimice, care sînt implicate în procesele de contracție și relaxare a musculaturii cardiace și vasculare în special, sînt esențiale.

Date recente evidențiază funcția fundamentală a ionului de calciu (Ca^{2+}) în declanșarea proceselor contractile musculare, în general, și a musculaturii netede, în special.

Alături de acest element fundamental sînt de subliniat implicațiile metaboliților acidului arahidonic, precum și a mediatorilor sistemului nervos vegetativ adrenergic și colinergic.

În cele ce urmează, este prezentată o sinteză a datelor privind procesele care interferează cu cuplul contracție-relaxare musculară și contribuția diferiților factori.

Funcția mesager a calciului implică o reglare homeostazică a concentrațiilor sale celulare, funcție în care membrana celulară are un rol important, deoarece separă interiorul celulei, în care concentrațiile de calciu sînt, în general, de ordin micromolar, de spațiul extracelular, în care concentrațiile calciului sînt de ordin milimolar.

Blocantele canalelor de calciu inhibează intrarea calciului prin canale specifice ale membranei plasmatice, modificînd, consecutiv, o serie de procese calciudependente (de exemplu : cuplul excitație-contracție în miocard și musculatura netedă a vaselor sau reducerea activității *pace-maker* și inhibarea conducerii atrioventriculare în sistemul excito-conductor (tabelul 25).

TABELUL 2

Procese cardiace și musculare reglate prin Ca^{2+}

— Cord	
● Depolarizare	
— nodul sinoatrial	— activitate *pace-maker*
— nodul atrioventricular	— conducere atrioventriculară
● Contracție	— contractilitate miocardică
— Musculatura netedă	
● Contracție	
— musculatura vaselor	— rezistență periferică
— musculatura bronhică	— spasm coronarian
— musculatura gastrointestinală	— spasm esofagian, motilitate gastrointestinală

În structurile necontractile, acești derivați blochează cuplul stimulare-secreție, modificînd procesele dependente de calciu (tabelul 26).

Structura canalelor de calciu nu este complet lămurită ; se admite că ar fi constituite din proteine, care străbat membrana fosfolipidică.

Canalele de calciu pot fi subîmpărțite în 2 tipuri, cele care se permeabilizează ca răspuns la depolarizarea membranei (dependente de voltaj) și cele controlate prin mediatori (noradrenalină), care se leagă de structuri receptoare specifice, din/sau legate de aceste canale (dependente de receptori) (fig. 27).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 26

Procese reglate de Ca^{2+} în țesuturi non-contractile

Structuri non-contractile	Procese reglate prin Ca^{2+}
Pancreas endocrin	Stimularea eliberării de insulină
Pancreas exocrin	Stimularea secreției enzimatice
Hipofiză	Eliberări de hormoni
Medulosuprarenală	Eliberare de catecolamine
Glande salivare	Stimularea salivației
Mucoasă gastrică	Stimularea secreției de gastrină
Glande lacrimale	Stimularea secreției lacrimale
Mastocite	Stimularea exocitozei, eliberare de histamină
Leucocite polimorfonucleare	Stimularea eliberării de enzime lizozomale
Trombocite	Stimularea exocitozei, agregării, contracției
Celule juxtaglomerulare	Inhibarea secreției de renină

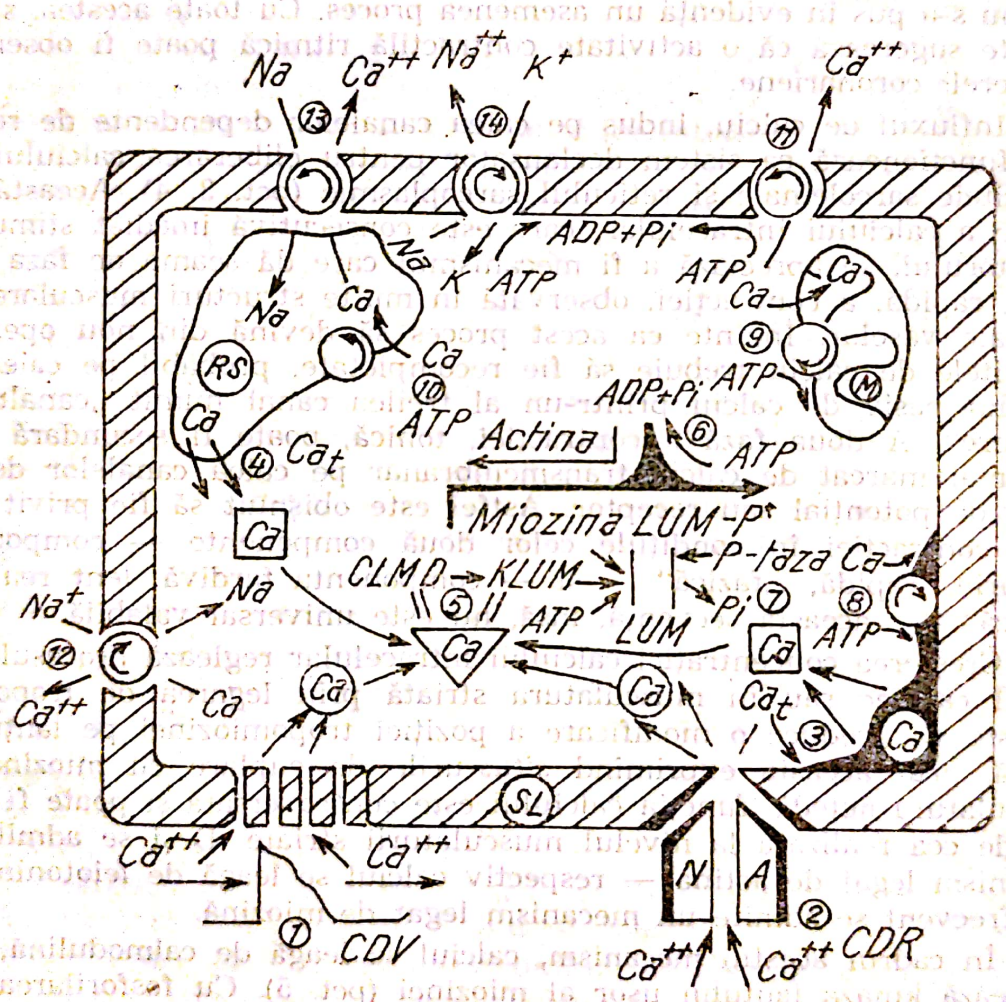


Fig. 27. — Implicațiile ionului calciu în contracția și relaxarea musculară (după R. Zelis). CDV = Canal dependent de voltaj. CDR = = Canal dependent de receptor. NA = Noradrenalină.. ATP = Acid adenozintrifosforic. CLMD = Calmodulina. KLUM = Kinaza lanțului ușor al miozinei. RS = Reticul sarcoplasmic. ADP = Acid adenozindifosforic. LUM = Lanțul ușor al miozinei. LUM-P = Lanțu ușor al miozinei fosforilate. P-TAZA = Fosfatază. Pi = Fosfat anorganic. M = Mitocondrie. Cifrele sînt explicate în text.

Scanned with OKEN Scanner

În figura 27, se observă că musculatura netedă a vaselor poate să se contracte prin depolarizare și deschiderea canalelor de calciu dependente de voltaj (CVD) (pct. 1). Cu toate acestea, în cazul celor mai multe vase sanguine, deschiderea canalelor de calciu nu este influențată de depolarizare, deschiderea acestor canale fiind dependentă de receptor (CDR) (pct. 2) și poate reprezenta un proces mult mai important în declanșarea contracției. În contrast cu influxul calciului, în acest caz modificarea potențialului în jurul membranei fibrei musculare netede este minim, corectarea potențialului de membrană a musculaturii netede vasculare constind în efluxul de ioni de potasiu, care survine concomitent cu influxul calciului. În contextul actual al cunoștințelor, importanța depolarizării musculaturii netede vasculare ca factor declanșator pentru activitatea spontană, automat contractilă, în condiții fiziologice, este neclară. Se admite că este, în mod obișnuit, importantă în sistemul venos portal; dar în cazul celor mai multe structuri musculare netede vasculare nu s-a pus în evidență un asemenea proces. Cu toate acestea, studii recente sugerează că o activitate contractilă ritmică poate fi observată în arterele coronariene.

Influxul de calciu, indus pe calea canalelor dependente de receptori, funcționează ca sistem declanșator pentru eliberarea calciului din depozitele sarcolemale și reticulul sarcoplasmic (pct. 3, 4). Această eliberare a calciului intracelular, care este consecutivă imediat stimulării receptorului, se apreciază a fi mecanismul care dă seama de faza timpurie, rapidă, a contracției, observată în multe structuri musculare netede ale vaselor. Înainte ca acest proces să devină din nou operabil, depozitele de calciu trebuie să fie recompletate, probabil pe calea influxului pasiv de calciu printr-un al treilea canal numit „canalul de scurgere". A doua fază a contracției, tonică, poate fi secundară unui flux mai marcat de calciu transmembranar pe calea canalelor dependente de potențial sau receptor. Astfel este obișnuit să fie privit procesul contracției în condițiile celor două componente — componenta timpurie, rapidă, „fazică" — și — componenta tardivă, lent realizată „tonică" —; această secvență, însă, nu este universal valabilă.

Creșterea concentrației calciului intracelular reglează procesul contractil cardiac sau în musculatura striată prin legarea de troponină. Aceasta va produce o modificare a poziției tropomiozinei pe lanțul de actină, prin aceasta exprimînd *situs*-urile de cuplare cu miozina. În musculatura netedă, funcția calciului este controversată și poate fi diferită de cea realizată la nivelul musculaturii striate. Deși se admite un mecanism legat de actină — respectiv calciul se leagă de leiotonină —, mai frecvent se admite un mecanism legat de miozină.

În cadrul acestui mecanism, calciul se leagă de calmodulină, care activează kinaza lanțului ușor al miozinei (pct. 5). Cu fosforilarea lanțului ușor al miozinei se poate produce interacțiunea actină-miozină, scurtarea (contracția) celulară producîndu-se în condițiile energiei furnizate de acidul adenozintrifosforic.

De remarcat că în musculatura scheletică fosforilarea lanțului ușor al miozinei împiedică contracția, în timp ce în musculatura netedă o stimulează.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește relaxarea, în musculatura striată și cardiacă, mecanismul primar al relaxării este reducerea concentrației calciului intracelular, pe calea legării și apoi sechestrării sale în reticulul sarcoplasmic. Calciul părăsește apoi celula, în parte, pe calea schimbului pasiv cu sodiul din mediul extracelular.

În musculatura netedă, procesul relaxării este mai puțin definit. Calciul poate fi legat de sarcolemă (pct. 8), recaptat de reticiul sarcoplasmic (pct. 10) și probabil pompat în afara celulei (pct. 11).

Schimbul pasiv Na/Ca (pct. 12, 13) în musculatura netedă este controversat.

Este important de reținut că atît contracția, cît și relaxarea musculaturii netede vasculare nu sînt strîns legate de concentrația calciului intracelular. Deși o creștere a concentrației calciului poate fi necesară pentru inițierea contracției, tensiunea contracției poate fi menținută, chiar dacă nivelul concentrației calciului intracelular scade, prin formarea unor punți.

Contracția se realizează lent în musculatura netedă, datorită activării procesului enzimatic al fosforilării lanțului ușor al miozinei, care trebuie să preceadă hidroliza ATP de către miozină.

Defosforilarea lanțului ușor al miozinei de o fosfatază specifică poate fi luată în considerare ca proces de inițiere a relaxării.

Redusa cuplare a concentrațiilor calciului intracelular cu contracția poate, de asemenea, explica de ce este mai ușor de prevenit spasmul coronarian folosind un blocant al calciului, decît să se înlăture acest proces odată apărut.

Relaxarea musculaturii netede vasculare poate fi realizată și pe calea stimulării receptorilor beta-adrenergici. Asemenea multor altor sisteme, stimularea receptorilor beta activează adenilciclaza, care acționează asupra ATP, stimulînd sinteza 3′—5′—AMP, care se cuplează cu o subunitate reglatoare a unei proteinkinaze specifice, care este activată (fig. 28).

Există dovezi în sensul că substratul pentru această proteinkinază este kinaza lanțului ușor al miozinei. Fosforilarea kinazei lanțului ușor al miozinei reduce capacitatea sa de a fi activată de calciu și calmodulină și, în acest mod, este inhibată fosforilarea lanțului ușor al miozinei. Cînd balanța între fosforilarea lanțului ușor al miozinei și defosforilarea sa se înclină spre defosforilare, apare relaxarea. Este de asemenea posibil ca AMP-ciclic să acționeze și prin intermediul altei proteinkinaze, crescînd capacitatea de captare a calciului de către reticulul sarcoplasmic, grăbind extruzia calciului din membrana sarcolemală, sau prin inhibarea influxului de calciu.

Musculatura netedă vasculară conține, de asemenea, un sistem al guanilciclazei, care produce GMP-ciclic din GTP. Această enzimă poate fi activată prin diferite mecanisme. S-a emis ipoteza că GMP-ciclic poate realiza creșterea captării calciului de reticulul sarcoplasmic sau poate inhiba influxul calciului.

Implicarea produșilor metabolismului acidului arahidonic în procesul contracției sau relaxării musculaturii netede a vaselor este discutată în mod deosebit în ultimii ani.

Scanned with OKEN Scanner

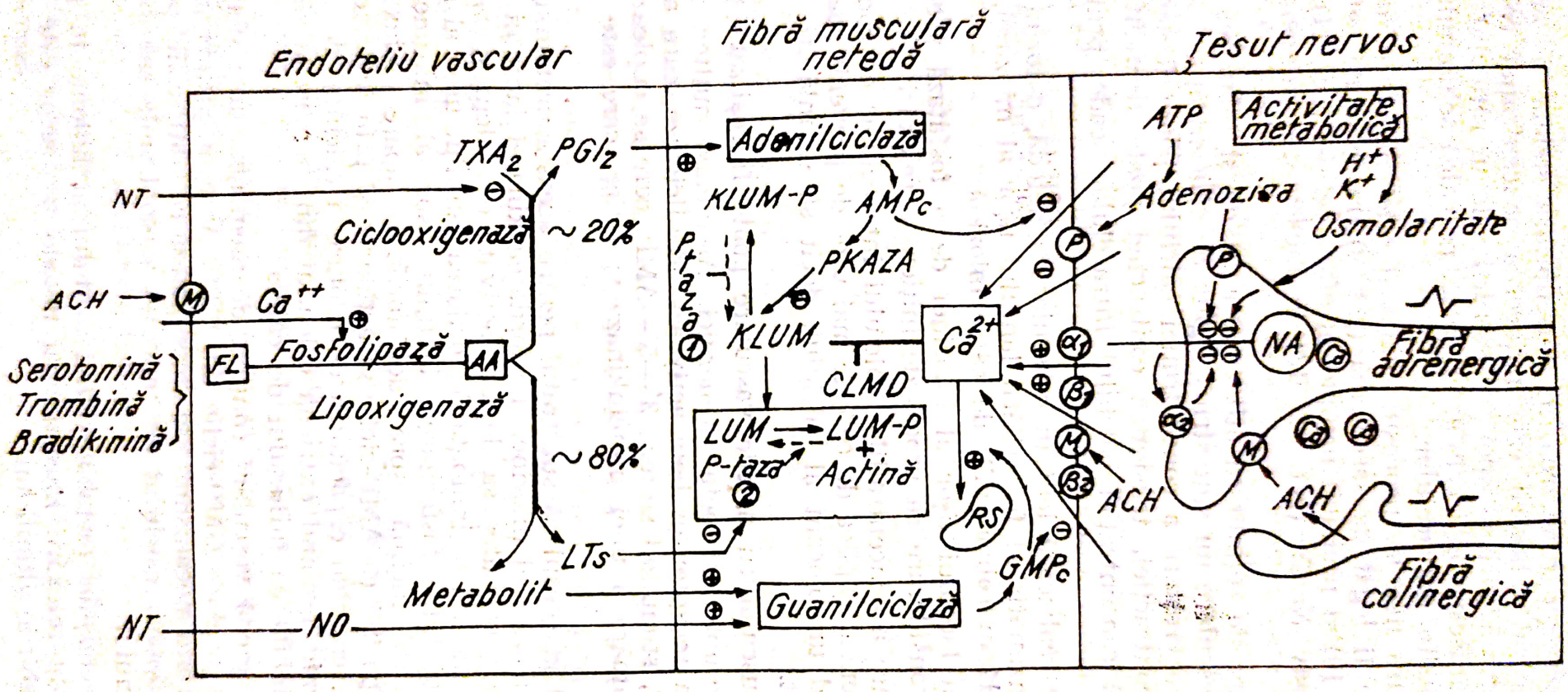


Fig. 28. — Componentele tisulare implicate în procesul contracție-relaxare (după R. Zelis). ACH = Acetilcolina. NT = = Nitroglicerina. LT = Leucotriena. FL = Fosfolipide. AA = Acid arahidonic. TX = Tromboxan. KLUM = Kinaza lanțului ușor al miozinei. KLUM-P = Kinaza lanțului ușor al miozinei fosforilate. P-TAZA-1 = Prima fosfatază. P-TAZA-2 = A doua fosfatază. LUM = Lanțul ușor al miozinei LUM-P = Lanțul ușor al miozinei fosforilate. $Alfa_1$, $Beta_1$, $Beta_2$, $Alfa_2$ = Receptori adrenergici. M = Receptor muscarinic P = Receptor purinergic NA = Noradrenalina. CLDM = Calmodulina. GMP_c = Guanilat monofosfat ciclic. AMP = Adenilat monofosfat ciclic. P-KAZA = Fosfokinaza. RS = Reticul sarcoplasmatic. NO = Oxid nitric.

Scanned with OKEN Scanner

În figura 29 sînt consemnate principalele componente ale metabolismului acidului arahidonic.

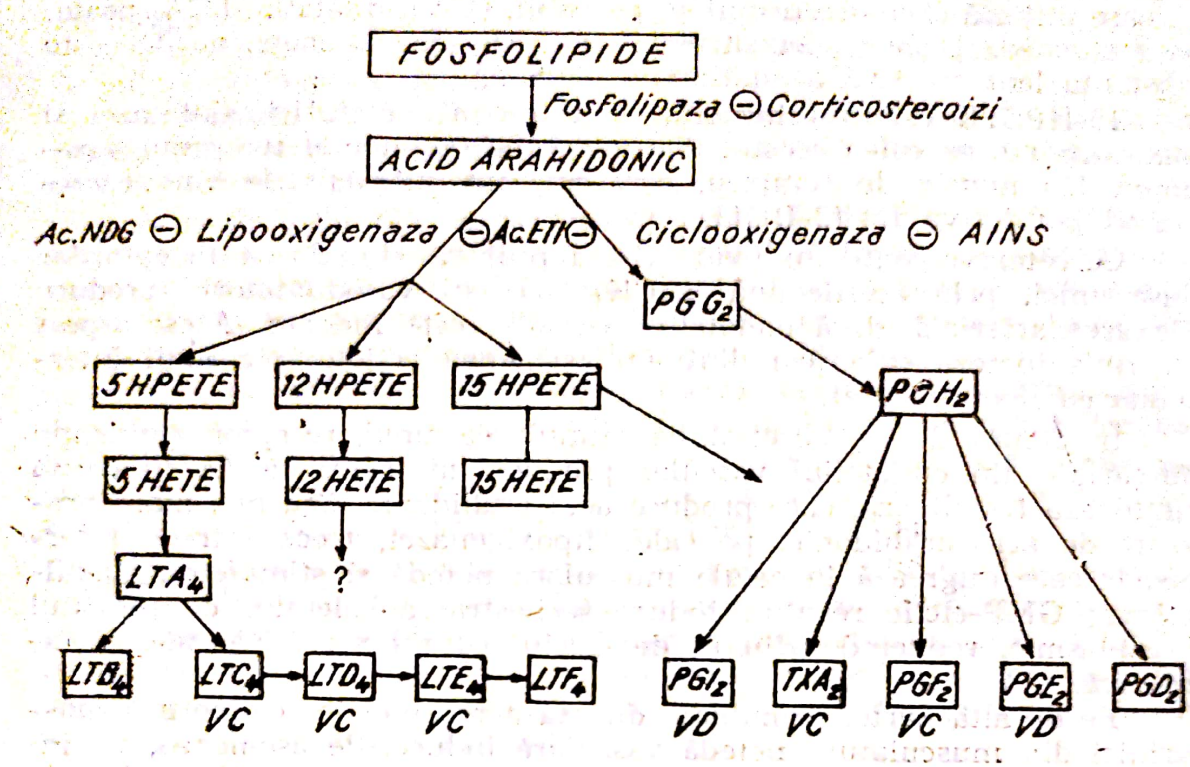


Fig. 29. — Componentele metabolismului acidului arahidonic (după R. Zelis). Ac.NDG = Acid nordihidroguaiaretic. Ac.ETI = Acid eicozatetraenoic. HETE = = Acid hidroxieicozatetraenoic. HPETE = Acid hidroperoxieicozatetraenoic. LT = Leucotrienă. PG = Prostaglandină. TX = Tromboxan. VC = Vasoconstrictor. VD = Vasodilatator.

Substratul constituirii acestui complex îl reprezintă fosfolipidele membranare ale celulelor endoteliale sau din trombocite. Acționarea unor receptori pe suprafața celulelor endoteliale poate activa fosfolipaza, ceea ce va declanșa sinteza acidului arahidonic ; consecutiv, sub acțiunea lipoxigenazei și ciclooxigenazei, va fi declanșată sinteza unor produși activi, cu timp de semicreză redus nedepozitabili. Sistemul ciclooxigenazei, cel mai bine descris, se constituie din mai multe trepte în care se realizează inițial prostaglandina G_2, apoi H_2.

Tromboxansintetaza mediază conversia prostaglandinei H_2 în tromboxan A_2, foarte activ în trombocite și poate și în endoteliul vascular, un vasoconstrictor puternic.

Al doilea sistem de conversie, reglat de prostaciclinsintetază, transformă prostaglandina H_2 în prostaciclină, produs cu marcată acțiune vasodilatatoare, foarte activ în endoteliul vascular. În anumite condiții, pot fi produse și alte prostaglandine vasoactive. Doar o cincime din acidul arahidonic produs prin activarea fosfolipazei trece pe calea ciclooxigenazei în derivați endoperoxidici. Majoritatea acidului arahidonic, sub acțiunea lipoxigenazei, trece în acizii 5-, 12-, sau 15-hidroperoxieicozatetraenoici (HPETE), care sînt convertiți în acizii hidroxieicozatetraenoici corespunzători (HETE).

Scanned with OKEN Scanner

5-HETE este implicat în sinteza leucotrienelor, într-o primă etapă, pe calea producerii leucotrienei A_4 (LTA_4), din care rezultă leucotriena B_4, care inițiază chemotactismul și, probabil, și vasodilatația. LTA_4 poate, de asemenea, produce leucotrienele C_4, D_4, E_4. Leucotriena D_4 este substanța lent reactivă a anafilaxiei (SRS-A).

15-HPETE este un inhibitor puternic al prostaciclinsintetazei și poate acționa, pe calea acestui mecanism, ca reglator al tonusului vasomotor. Un număr de compuși, care nu sînt suficient de bine caracterizați, pot deriva din 12-HETE.

Cercetări recente au evidențiat faptul că stimularea receptorilor muscarinici, prin acetilcolină (ACH) sau alți vasodilatatori, produce relaxarea arterială, dacă endoteliul vascular este indemn. Acest aspect a permis ipoteza eliberării dintr-un asemenea endoteliu a unui intermediar cu efect relaxant.

În figura 28 se observă că stimularea unui receptor colinergic muscarinic din endoteliul vascular produce un influx de Ca^{2+}. Acesta stimulează fosfolipaza, care produce acid arahidonic. Cea mai mare proporție de acid arahidonic, pe calea lipoxigenazei, trece într-un intermediar care migrează în celula musculară netedă și stimulează guanilciclaza ; GMP-ciclic rezultat induce sechestrarea calciului de reticulul sarcoplasmic, reducînd influxul de calciu, cu relaxarea vasculară consecutivă.

Pe de altă parte, stimularea directă a receptorilor colinergici muscarinici din musculatura netedă vasculară induce, de asemenea, un influx de calciu, dar mișcarea calciului în musculatura netedă conduce la contracție musculară. Cînd un vas sanguin contractat are un endoteliu indemn, efectul vasodilatator al acetilcolinei predomină.

În sfîrșit, sînt de consemnat implicațiile adrenergice ale terminațiilor nervoase care inervează musculatura netedă a vaselor. Prin depolarizarea nervului, se eliberează noradrenalina (NA), care produce contracția, prin stimularea receptorilor $alfa_1$-postsinaptici. S-au descris, de asemenea, receptorii $alfa_2$-postsinaptici, a căror stimulare induce, de asemenea, un efect vasoconstrictor.

În sfîrșit, sînt de amintit receptorii beta-adrenergici postsinaptici, $beta_1$ și $beta_2$. Receptorii $beta_1$ sînt predominant cardiaci și stimularea lor conduce la creșterea forței de contracție miocardică, creșterea vitezei de conducere intracardiacă, activitatea cardiacă fiind realizată în condițiile creșterii consumului de oxigen.

Receptorii $beta_2$ sînt predominant vasculari și stimularea lor conduce la relaxarea musculaturii netede a vaselor.

Noradrenalina (NA) poate fi supusă, după eliberarea în fanta sinaptică, unor procese diferite : recaptare, biotransformare enzimatică (intra- sau extracelulară), incluziunea în endozomii de depozit. În adiție, noradrenalina poate stimula receptorii $alfa_2$-presinaptici, inhibînd astfel eliberarea suplimentară de NA. S-a postulat că mecanismul prin care stimularea receptorilor $alfa_2$-presinaptici inhibă eliberarea de NA, ar fi reducerea influxului de calciu neuronal. Se admite, de asemenea, că activitatea metabolică implicată în contracția musculaturii striate, inducînd o creștere a concentrației de K^+ și protoni, face să crească osmo-

Scanned with OKEN Scanner

larităţea şi astfel să inhibe eliberarea de NA. În sfîrşit, eliberarea de noradrenalină poate fi inhibată de stimularea receptorilor presinaptici purinergici.

Numeroase alte mecanisme au fost, de asemenea, descrise ca interferînd cu eliberarea de noradrenalină.

Principalii componenţi implicaţi în controlul tonusului musculaturii netede vasculare sînt acidul arahidonic, calciul din celula musculară netedă cu funcţie pivot şi noradrenalina.

Este de subliniat specificitatea celor 2 tipuri de fosfatază şi anume, prima, cea care decuplează radicalul fosfat de pe kinaza lanţului uşor al miozinei şi astfel reduce contracţia, deoarece este antagonizat efectul stimulator al receptorilor beta, respectiv fosforilarea kinazei lanţului uşor al miozinei, mediată prin AMP-ciclic.

A doua fosfatază scindează radicalul fosfat de pe lanţul uşor al miozinei, inducînd direct relaxarea, fără implicarea modificărilor concentraţiei calciului intracelular. Este posibil ca leucotrienele şi alte substanţe apreciate ca intervenind pe calea reglării influxului de calciu, să acţioneze, în principal, prin activarea acestei fosfataze.

În lumina acestor date, se apreciază că nitraţii ar induce vasodilataţia prin 2 modalităţi. Prima implică modificarea produşilor de metabolism din seria ciclooxigenazei, crescînd producţia de prostaciclină şi, pe această cale, stimulînd activitatea adenilciclazei sau pe calea inhibării tromboxan A_2-sintetazei ; în acest fel sinteza este preferenţial convertită pe calea prostaciclinsintetazei.

A doua modalitate prin care nitraţii pot produce vasodilatare, este pe calea producerii de oxid nitric (NO) în endoteliul vascular şi consecutiva stimulare a guanilciclazei. Se pare că există o strînsă corelaţie între valoarea relaxării şi producţia de GMP-ciclic indusă de nitraţi. Cînd experimental s-a produs inhibarea guanilciclazei prin albastru de metilen, capacitatea de relaxare a nitraţilor scade.

S-a demonstrat, de asemenea, că toleranţa care apare la expunerea pe termen lung la efectul nitraţilor este corelată cu scăderea concentraţiilor de GMP-ciclic.

Substanţele antianginoase

Tratamentul antianginos trebuie să facă parte dintr-un program general realizat în scopul înlăturării simptomelor şi reducerii factorilor de risc (tabelul 27).

TABELUL 27

Obiectivele tratamentului în angina pectorală

Prevenirea şi controlul sclerozei coronariene
Înlăturarea crizelor anginoase
Măsuri în vederea reducerii frecvenţei şi severităţii crizelor
Prezervarea funcţiei ventriculului stîng şi prevenirea infarctului de miocard
Prevenirea morţii subite şi aritmiilor severe

Abandonarea fumatului este de mare importanță atît pentru înlăturarea efectelor induse de nicotină și de oxidul de carbon asupra simptomelor anginoase, cît și pentru a elimina un factor care poate accelera ateroscleroza.

La pacienții obezi, reducerea greutății (masei corporale) poate ameliora starea generală.

Activitățile și condițiile de *stress*, care precipită crizele anginoase, trebuie recunoscute și înlăturate pe cît posibil.

Mulți pacienți beneficiază atît sub raport fizic, cît și psihic, de pe urma unui program de exerciții fizice, gradat realizate și în concordanță cu condițiile individuale.

Ameliorarea condiției fizice abilitează pacientul pentru activități fizice fără agravarea simptomelor.

Vor fi corectate corespunzător condițiile care agravează angina pectorală : hipertensiunea arterială, aritmiile, insuficiența cardiacă, anemia, hipertiroidismul etc.

TABELUL 28

Factori de risc în cardiopatiile ischemice

● Ateroscleroza și hiperlipidemia	
● Hormonii sexuali	
● Vîrsta	
● Ereditatea	
● Regimul alimentar	
● Factori patologici :	diabetul zaharat
	hipertensiunea arterială
● Factori toxici-medicamentoși :	anticoncepționale hormonale
	fumatul

Astfel, reducerea presiunii arteriale la un pacient hipertensiv, reduce nevoile în oxigen ale miocardului și acest singur aspect poate înlătura angina pectorală.

Medicamentele antianginoase pot fi grupate în 4 categorii de preparate :

— Nitrații
— Beta-blocantele
— Blocantele canalelor de calciu
— Diverse

Nitrații

Nitrații rămîn și astăzi substanțele cele mai folosite în medicația antianginoasă.

Nitroglicerina sau nitrații cu acțiune de lungă durată (izosorbid-dinitratul și pentaeritroltetranitratul) sînt antianginoase de elecție la pacienții cu angină de efort. În cazul intoleranței sau ineficienței, vor fi utilizate celelalte preparate.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea nitraților ca medicamente de elecție își are justificarea pentru mai multe rațiuni :

1. Obișnuința clinicienilor cu acest grup de medicamente și eficiența lor terapeutică au impus nitrații în mod categoric.

2. Formele medicamentoase variate în care se găsesc fac accesibilă utilizarea lor în diverse condiții, pentru prevenirea crizei, pentru asigurarea unei terapii pe durata nopții etc.

3. Sînt substanțe care produc efecte adverse minime și sînt relativ ieftine.

Tratamentul cu nitrați trebuie inițiat cu doze mici.

În ceea ce privește efectele, nitrații reduc nevoile de oxigen datorită acțiunii lor asupra circulației sistemice, respectiv, reducerea tonusului venos, care conduce la depozitarea sîngelui în venele periferice, reducînd pe această cale întoarcerea venoasă, cu consecutiva scădere a volumului ventricular și tensiunii miocardului (efect presarcină) și prin micșorarea rezistenței periferice, ceea ce va conduce la scăderea presiunii arteriale și la scăderea presiunii telesistolice (efect postsarcină).

Efectul nitraților asupra fluxului sanguin coronarian depinde în parte de starea circulației coronariene. Nitrații dilată arterele mari epicardice, avînd un efect mai slab pe vasele intramiocardice (rezistență).

La pacienții cu afecțiuni ale coronarelor, nitrații dilată arterele coronariene aterosclerotice și pe cele colaterale, ameliorînd astfel distribuția regională a fluxului sanguin, chiar dacă fluxul sanguin coronarian scade datorită scăderii presiunii aortice.

Nitrații reduc spasmul arterelor normale sau ateromatoase, atît în cazul crizelor anginoase, cît și în cursul episoadelor prelungite ischemice sau din infarct (tabelul 29).

Se admite că nitrații ameliorează condițiile crizei anginoase de efort prin efectele asupra circulației periferice ; totuși, efectele hemo-

TABELUL 29

Acțiunile nitraților

— *Acțiuni indirecte pe calea venodilatației sistemice*
- Reducerea presiunii enddiastolice a ventriculului stîng, provocînd creșterea fluxului dinspre epicard spre endocard
- Reducerea presiunii enddiastolice a ventriculului stîng, producînd reducerea tensiunii peretelui miocardic și, consecutiv, reducerea consumului de O_2
- Reducerea debitului cardiac, conducînd la reducerea presiunii sanguine, și, consecutiv, reducerea consumului de O_2

— *Acțiuni indirecte pe calea arteriodilatației sistemice*
- Creșterea complianței arteriale produce reducerea presiunii sistolice (postsarcina) × conducînd la scăderea consumului de O_2
- Reducerea rezistenței periferice produce reducerea presiunii arteriale conducînd la scăderea consumului de O_2

— *Acțiuni directe prin dilatația coronariană*
- Înlăturarea spasmului
- Scăderea tonusului în vasele îngustate
- Dilatarea colateralelor

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea nitraților ca medicamente de elecție își are justificarea pentru mai multe rațiuni :

1. Obișnuința clinicienilor cu acest grup de medicamente și eficiența lor terapeutică au impus nitrații în mod categoric.

2. Formele medicamentoase variate în care se găsesc fac accesibilă utilizarea lor în diverse condiții, pentru prevenirea crizei, pentru asigurarea unei terapii pe durata nopții etc.

3. Sînt substanțe care produc efecte adverse minime și sînt relativ ieftine.

Tratamentul cu nitrați trebuie inițiat cu doze mici.

În ceea ce privește efectele, nitrații reduc nevoile de oxigen datorită acțiunii lor asupra circulației sistemice, respectiv, reducerea tonusului venos, care conduce la depozitarea sîngelui în venele periferice, reducînd pe această cale întoarcerea venoasă, cu consecutiva scădere a volumului ventricular și tensiunii miocardului (efect presarcină) și prin micșorarea rezistenței periferice, ceea ce va conduce la scăderea presiunii arteriale și la scăderea presiunii telesistolice (efect postsarcină).

Efectul nitraților asupra fluxului sanguin coronarian depinde în parte de starea circulației coronariene. Nitrații dilată arterele mari epicardice, avînd un efect mai slab pe vasele intramiocardice (rezistență).

La pacienții cu afecțiuni ale coronarelor, nitrații dilată arterele coronariene aterosclerotice și pe cele colaterale, ameliorînd astfel distribuția regională a fluxului sanguin, chiar dacă fluxul sanguin coronarian scade datorită scăderii presiunii aortice.

Nitrații reduc spasmul arterelor normale sau ateromatoase, atît în cazul crizelor anginoase, cît și în cursul episoadelor prelungite ischemice sau din infarct (tabelul 29).

Se admite că nitrații ameliorează condițiile crizei anginoase de efort prin efectele asupra circulației periferice ; totuși, efectele hemo-

TABELUL 29

Acțiunile nitraților

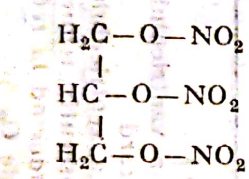
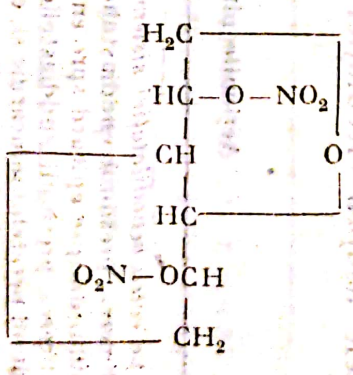
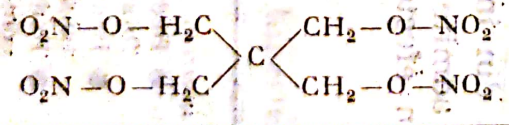
— *Acțiuni indirecte pe calea venodilatației sistemice*
- Reducerea presiunii enddiastolice a ventriculului stîng, provocînd creșterea fluxului dinspre epicard spre endocard
- Reducerea presiunii enddiastolice a ventriculului stîng, producînd reducerea tensiunii peretelui miocardic și, consecutiv, reducerea consumului de O_2
- Reducerea debitului cardiac, conducînd la reducerea presiunii sanguine, și, consecutiv, reducerea consumului de O_2

— *Acțiuni indirecte pe calea arteriodilatației sistemice*
- Creșterea complianței arteriale produce reducerea presiunii sistolice (postsarcina) × conducînd la scăderea consumului de O_2
- Reducerea rezistenței periferice produce reducerea presiunii arteriale conducînd la scăderea consumului de O_2

— *Acțiuni directe prin dilatația coronariană*
- Înlăturarea spasmului
- Scăderea tonusului în vasele îngustate
- Dilatarea colateralelor

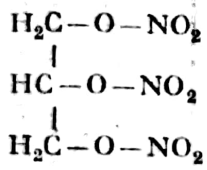
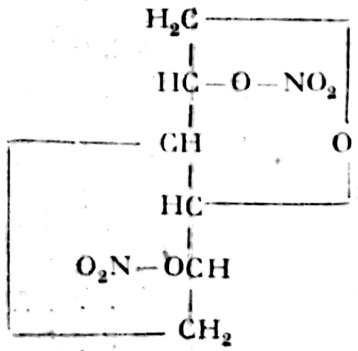
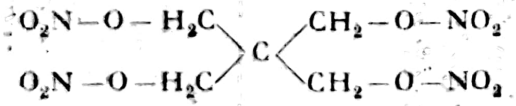
TABELUL 30

Nitraţi

Substanţa	*Formula chimică*	*Forma medicamentoasă (cale de administrare)*	*Posologie*
● Nitroglicerină		comprimate : 0,5 mg soluţie : 1% unguent : 2—4%	surblingual oal lingual tegumente	6—8/zi 1—3/zi 3—5 pic. suprafaţă cu laturile 2—5 cm
● Izosorbitdinitrat		comprimate : 5,10,20 mg comprimate retard : 40 mg	oral oral	2—6/zi 3—4/zi
● Pentaeritroltetranitrat		comprimate : 20 mg	oral	2—6/zi

TABELUL 30

Nitraţi

Substanţa	*Formula chimică*	*Forma medicamentoasă (cale de administrare)*	*Posologie*	
● Nitroglicerină		comprimate : 0,5 mg soluţie : 1% unguent : 2–4%	surblingual oal lingual tegumente	6–8/zi 1–3/zi 3–5 pic. suprafaţă cu laturile 2–5 cm
● Izosorbitdinitrat		comprimate : 5,10,20 mg comprimate	oral	2–6/zi
		retard : 40 mg	oral	3–4/zi
● Pentaeritroltetranitrat		comprimate : 20 mg	oral	2–6/zi

Scanned with OKEN Scanner

dinamice nu sînt strîns corelate cu efectele antianginoase. Se pare că o creștere a fluxului sanguin miocardic, cu o ofertă crescută de O_2, este implicată în răspunsul terapeutic.

Nitrații sînt administrați pe cele mai variate căi : sublingual, peroral, pe tegumente sau în perfuzie i.v. (tabelul 30).

Nitroglicerina și izosorbiddinitratul pot fi administrate sublingual pentru prevenirea sau abolirea crizelor anginoase.

Luată înainte sau imediat la începutul crizei anginoase, nitroglicerina administrată sublingual înlătură durerea în 1—3 minute. Întrucît criza anginoasă de efort cedează la scurt timp după încetarea efortului, este recomandabil să se administreze nitroglicerina imediat înaintea începerii efortului.

Nitroglicerina administrată intravenos este utilă în crizele dureroase din cursul ischemiei miocardice sau infarctului.

Nitrații organici sînt absorbiți bine din tubul digestiv, mucoasa bucală sau de pe tegumentele glabre.

La nivelul ficatului, nitrații organici, sub acțiunea glutation-reductazei, sînt transformați în nitrați anorganici sau în alți metaboliți.

TABELUL 31

Nitrați — efecte adverse

— Sistem nervos	: cefalee, ameteli
— Cardiovasculare	: vasodilatația extremității cefalice, hipotensiune ortostatică, tahicardie reflexă, bradicardie
— Reacții alergice	: dermatită de contact, reacții anafilactoide, edeme
— Sanguine	: methemoglobinemie, anemie hemolitică

Așa cum se vede în tabelul 31, efectele adverse cel mai des întîlnite la nitrați sînt cefaleea, roșeața extremității cefalice și ametelile. Aceste neajunsuri pot fi reduse prin reducerea dozelor inițiale.

Datorită vasodilatației periferice, nitrații pot antrena o marcată hipotensiune ortostatică ; de aceea se recomandă administrarea comprimatelor în poziție șezînd. Uneori, hipotensiunea poate fi asociată cu o tahicardie reflexă, care alterează criza anginoasă. Simptomele se amendează prin așezarea pacientului în poziție Trendelenburg. Efectul hipotensiv poate fi agravat prin ingestia de alcool.

Uneori, poate apărea o bradicardie severă, care se admite a fi indusă de creșterea tonusului vagal, ea fiind înlăturată de obicei prin atropină.

Deși în general se admite că tratamentele prelungite cu nitrați pe cale orală ar induce fenomene de toleranță și dependență, consecutiv observațiilor privind diminuarea cefaleelor după tratamente prelungite cu nitrați, ca și efectele venodilatatoare și hipotensive, se pare că nu există un consens privind valoarea clinică a acestor fenomene.

Unele observații recente, au evidențiat o reducere a duratei acțiunii izosorbiddinitratului, cu toate că s-au găsit concentrații plasma-

dinamice nu sînt strîns corelate cu efectele antianginoase. Se pare că o creștere a fluxului sanguin miocardic, cu o ofertă crescută de O_2, este implicată în răspunsul terapeutic.

Nitrații sînt administrați pe cele mai variate căi : sublingual, peroral, pe tegumente sau în perfuzie i.v. (tabelul 30).

Nitroglicerina și izosorbiddinitratul pot fi administrate sublingual pentru prevenirea sau abolirea crizelor anginoase.

Luată înainte sau imediat la începutul crizei anginoase, nitroglicerina administrată sublingual înlătură durerea în 1—3 minute. Întrucît criza anginoasă de efort cedează la scurt timp după încetarea efortului, este recomandabil să se administreze nitroglicerina imediat înaintea începerii efortului.

Nitroglicerina administrată intravenos este utilă în crizele dureroase din cursul ischemiei miocardice sau infarctului.

Nitrații organici sînt absorbiți bine din tubul digestiv, mucoasa bucală sau de pe tegumentele glabre.

La nivelul ficatului, nitrații organici, sub acțiunea glutation-reductazei, sînt transformați în nitrați anorganici sau în alți metaboliți.

TABELUL 31

Nitrați — efecte adverse

— Sistem nervos	: cefalee, amețeli
— Cardiovasculare	: vasodilatația extremității cefalice, hipotensiune ortostatică, tahicardie reflexă, bradicardie
— Reacții alergice	: dermatită de contact, reacții anafilactoide, edeme
— Sanguine	: methemoglobinemie, anemie hemolitică

Așa cum se vede în tabelul 31, efectele adverse cel mai des întîlnite la nitrați sînt cefaleea, roșeața extremității cefalice și amețelile. Aceste neajunsuri pot fi reduse prin reducerea dozelor inițiale.

Datorită vasodilatației periferice, nitrații pot antrena o marcată hipotensiune ortostatică ; de aceea se recomandă administrarea comprimatelor în poziție șezînd. Uneori, hipotensiunea poate fi asociată cu o tahicardie reflexă, care alterează criza anginoasă. Simptomele se amendează prin așezarea pacientului în poziție Trendelenburg. Efectul hipotensiv poate fi agravat prin ingestia de alcool.

Uneori, poate apărea o bradicardie severă, care se admite a fi indusă de creșterea tonusului vagal, ea fiind înlăturată de obicei prin atropină.

Deși în general se admite că tratamentele prelungite cu nitrați pe cale orală ar induce fenomene de toleranță și dependență, consecutiv observațiilor privind diminuarea cefaleelor după tratamente prelungite cu nitrați, ca și efectele venodilatatoare și hipotensive, se pare că nu există un consens privind valoarea clinică a acestor fenomene.

Unele observații recente, au evidențiat o reducere a duratei acțiunii izosorbiddinitratului, cu toate că s-au găsit concentrații plasma-

tice mai înalte în cursul tratamentului cronic decît în cursul tratamentului acut.

Deși dependența față de nitrați nu este observată clinic, totuși cele cîteva accidente letale observate la oprirea tratamentului cu doze mari de nitrați impun prudență și reducerea treptată a dozelor la întreruperea tratamentului.

În cazul administrării locale, s-a observat un efect alergic manifestat prin declanșarea sau agravarea unei dermatite de contact. Asemenea manifestări alergice tegumentare s-au putut observa și la administrarea orală.

Nu sînt probleme la prescrierea de nitrați bolnavilor cu glaucom; dimpotrivă, există dovezi că izosorbiddinitratul ar influența favorabil presiunea intraoculară.

Beta-blocantele

Beta-blocantele sînt inhibitori competitivi ai efectelor beta-adrenergice ale catecolaminelor (tabelul 32).

Într-adevăr, aceste substanțe, datorită afinității pentru receptorii beta pe care se fixează, împiedică activarea lor prin agoniștii endo- sau exogeni și consecutiv declanșarea unor efecte fiziologice sau patologice.

Toți derivații cu activitate beta-blocantă au, în principiu și la intensități diferite, patru proprietăți farmacologice, care modulează efectul principal beta-adrenolitic (beta-blocant), comun tuturor substanțelor, inhibarea competitivă a catecolaminelor (tabelul 33).

În general, beta-blocantele, datorită carbonului asimetric, au 2 izomeri, cel activ fiind izomerul levogir.

Efectul simpatomimetic intrinsec este un efect propriu anumitor compuși (oxprenolol), expresie a asemănării structurale cu catecolaminele; acest efect agonist parțial diminuează într-o oarecare măsură eficacitatea, dar și riscurile utilizării îndelungate.

Efectul stabilizant al membranelor celulare, *quinidine-like* (efect chinidinic) este specific mai ales izomerului dextrogir. Este lipsit de importanță terapeutică, fiind evident la doze de 100 de ori superioare celor corespunzătoare efectului beta-blocant și este evidențiat în condiții speciale.

Cardioselectivitatea este capacitatea de fixare predominantă pe receptorii $beta_1$. Substanțele cu această caracteristică farmacologică au efecte ceva mai reduse asupra receptorilor $beta_2$, deci vor produce tulburări bronhice și vasculare în mai mică măsură. Efectul depinde în mare măsură de doză.

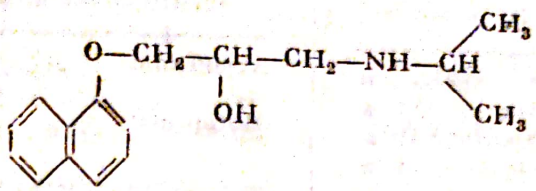
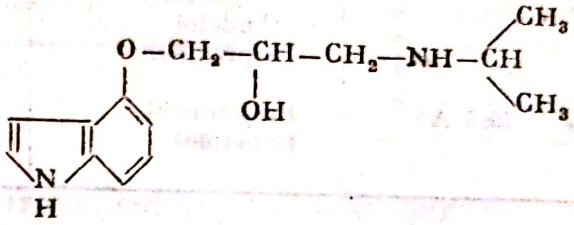
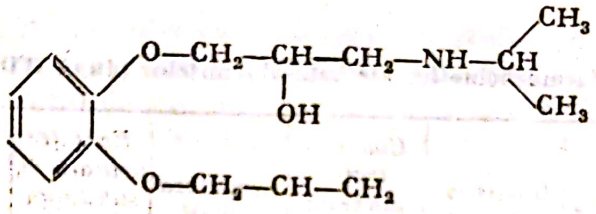
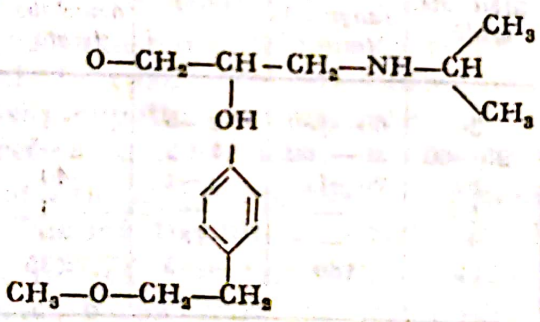
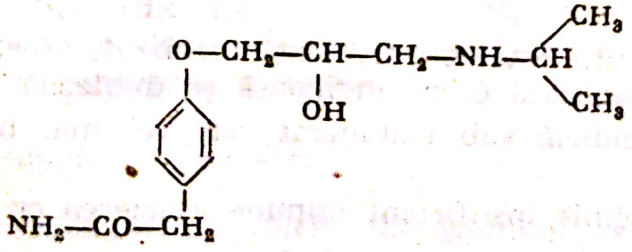
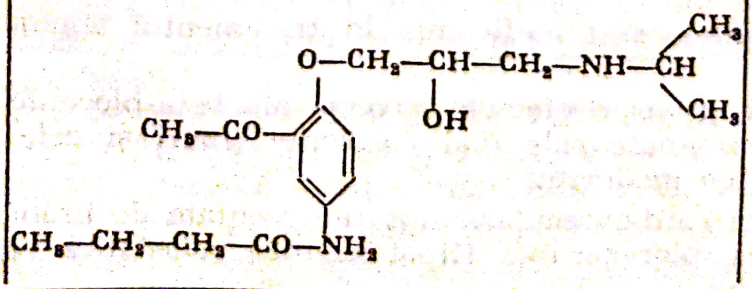
În tabelul 34 sînt prezentate unele proprietăți farmacocinetice.

Se poate observa că cele mai multe au o absorbție bună. Propranololul suferă un efect de prim pasaj hepatic, dar acest efect scade pe măsura creșterii dozei și prelungirea duratei tratamentului, concentrațiile plasmatice crescînd sub formă liniară.

Beta-blocantele constituie tratamentul de fond al anginei declanșată în condițiile aterosclerozei coronariene. În general, produsele sînt active în proporție de 80% (tabelul 35).

Scanned with OKEN Scanner

Beta-blocante

Substanța	Formula chimică	Posologie zilnică
● Propranolol		40 — 320 mg
● Pindolol		5 — 45 mg
● Oxprenolol		40 — 480 mg
● Metoprolol		100 — 300 mg
● Atenolol		100 — 300 mg
● Acebutolol		400 — 900 mg

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 33

Clasificarea beta-blocantelor

		Cu efect de stabilizarea membranelor	Fără efect de stabilizarea membranelor
		↓	↓
• Cardioselective	→ ASI	Acebutolol	Practolol
	⇒ fără ASI	Metoprolol	Atenolol Tolanolol
• Neselective	→ ASI	Oxprenolol Pindolol Alprenolol	Nifenalol
	⇒ fără ASI	Propranolol Labetolol	Sotalol Timolol Nadolol

TABELUL 34

Proprietăți farmacocinetice ale beta-blocantelor (după Witchitz)

Medicament	*% Absorbție*	*% Biodisponibilitate orală*	*Concentrație maximă sanguină (min.)*	*Semicreza (ore)*	*Excreție urinară % substanță nemetabolizată*	*Acumulare*	
						A. hepatică	*A. renală*
• Propranolol	>90	30	60—180	2—5	>1	da	da
• Oxprenolol	70—95	25—60	30— 60	1—2	2—5	—	—
• Pindolol	>90	87	90—120	3—4	40	—	—
• Metoprolol	>90	50	—	—	3	—	—
• Atenolol	50	40	—	18	40	—	da
• Acebutolol	50	50	180	4—5	<35	—	da

Efectul terapeutic este obiectivat prin probe de efort, în care durata efortului care declanșează criza anginoasă se dublează.

— Bradicardia indusă sub tratament este cel mai bun indicator al efectului terapeutic.

— Un rezultat clinic insuficient impune asocierea cu nitrați cu efect prelungit.

Beta-blocantele sînt ineficiente în tratamentul anginei tip Prinzmetal.

În ceea ce privește efectele adverse ale beta-blocantelor, în tabelul 36 sînt consemnate cele mai frecvente tipuri și cele care impun atenție din partea medicului.

Tulburările cardiovasculare sînt reprezentate de bradicardie, insuficiență cardiacă, bloc cardiac. Hipotensiunea ortostatică este observată mai ales la bătrîni.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările gastrice, contraindică utilizarea beta-blocantelor la bolnavii cu ulcer gastroduodenal.

Bronhospasmul este observat mai ales la bolnavii susceptibili, cei suferind de astm bronșic sau alergici.

TABELUL 35

Indicații în utilizarea beta-blocantelor

- Crize anginoase frecvente
- Pacienți cu anxietate marcată, cu posibilitatea declanșării unei tahicardii sinusale
- Pacienți cu aritmii atriale paroxistice
- Subiecți cu hipertensiune asociată

TABELUL 36

Efecte adverse ale beta-blocantelor

- Astenie
- Iritație gastrică
- Coșmaruri
- Insuficiență cardiacă
- Bradicardie — bloc complet cardiac
- Hipotensiune ortostatică — bătrîni
- Bronhospasm
- Urticarie, purpură (reacții alergice)
- Interacțiuni cu substanțe hipoglicemiante

În cursul tratamentelor cu beta-blocante sînt observate unele incidente.

Mai frecvent, se observă răceala membrelor superioare și inferioare datorită unei circulații periferice reduse. Se mai constată :

— ușoară somnolență, mai ales în tratamentul cu doze ridicate ;

— uscăciunea gurii și tegumentelor, ca și o reducere a secreției lacrimale.

Mai rar, se observă halucinații, cefalee, constipații.

Administrarea beta-blocantelor este recomandată atît preprandial, cît și postprandial. În cazul propranololului, care suferă un important efect de prim pasaj hepatic, administrarea în timpul mesei asigură un metabolism mai redus și, consecutiv, un efect terapeutic mai important.

Se impune atenție la întreruperea tratamentului cu beta-blocante. Posologia trebuie redusă treptat, în decurs de 3—14 zile.

Întreruperea bruscă a tratamentului poate conduce la reacții adverse severe : exacerbarea crizelor anginoase, tahicardie ventriculară sau chiar infarct miocardic. La pacienții cu hipertiroidism, întreruperea bruscă poate agrava condiția preexistentă. De asemenea, trebuie urmărite cu atenție tratamentele îndelungate.

Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu (antagoniștii calciului) reprezintă un grup de substanțe cu structuri chimice variate, care blochează selectiv canalele lente de calciu din membranele protoplasmatice ale unor celule variat excitabile.

Importanța terapeutică a blocantelor Ca^{2+} decurge din faptul că ele interferează cu funcțiile de mesager celular al calciului, care este implicat în reglarea activității unui mare număr de tipuri de celule.

Principala indicație a blocantelor canalelor de calciu ca antianginoase de elecție este reducerea spasmului arterelor coronare, diminuînd,

consecutiv, rezistența vasculară și inducînd, concomitent, o creștere a fluxului sanguin coronarian.

Antagoniștii calciului, diminuînd deplasările Ca^{2+}, induc direct o reducere a contractilității și indirect o diminuare a consumului de oxigen (tabelul 37).

TABELUL 37

Factori de care depinde efectul antianginos

- Ameliorarea perfuziei coronare prin dilatarea marilor trunchiuri coronare
- Relaxarea vasculară în cazul unui spasm coronarian
- Vasodilatația periferică ce conduce la diminuarea postsarcinii
- Diminuarea debitului cardiac și/sau frecvenței cardiace

Efectul lor se manifestă la nivelul fibrelor musculare netede vasculare și a miocardului.

Reducerea inotropismului, ca și scăderea tonusului contractil vascular, induc o vasodilatație arteriolară, respectiv scad rezistența periferică și, consecutiv, reduc munca inimii, permițînd la anginoși echilibrarea bilanțului energetic în efort și în condiții de *stress*.

În tabelul 38 sînt menționate medicamentele blocante ale Ca^{2+}, nifedipină, diltiazem prenilamină, fendilină, verapamil ; dar există numeroase alte preparate în stadiu investigațional, de exemplu : nimodipina, bepridilul, nicardipina, nisoldipina, niludipina, tiapamilul etc.

Cercetări recente dovedesc, pe bază de argumente experimentale, că unele medicamente cunoscute ar acționa prin blocarea, cel puțin în parte, a canalelor lente de calciu ; așa ar fi implicate lidoflazina, perhexilina, cinarizina.

Cele mai multe din aceste preparate au utilizare în tratamentul angorului de efort, angorului instabil sau anginei tip Prinzmetal. Cele mai importante — nifedipina, diltiazemul etc. — au de asemenea o marcată acțiune antihipertensivă ; studii intensive urmăresc să stabilească locul lor ca antihipertensive.

Diltiazemul și verapamilul și, într-o măsură mai mică și alte blocante ale canalelor de calciu, au dovedit un efect favorabil în miocardopatia hipertrofică ; rămîne controversată utilizarea lor în insuficiența cardiacă congestivă.

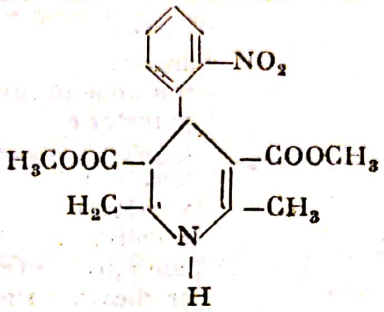
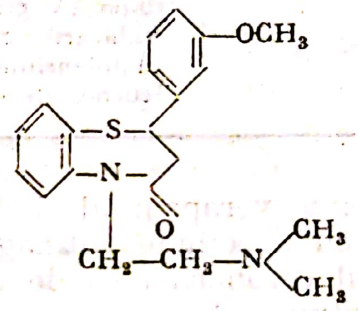
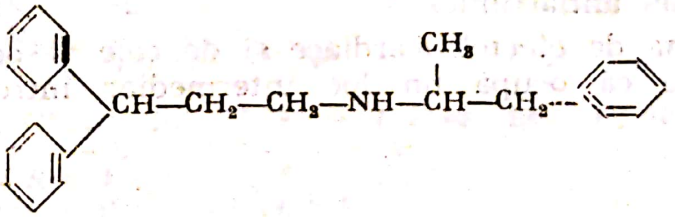
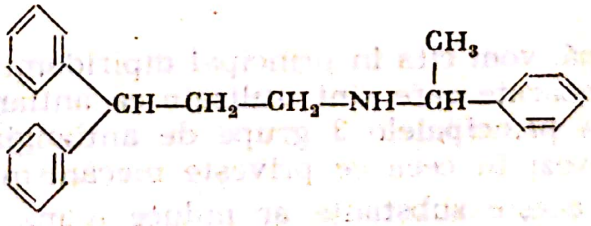
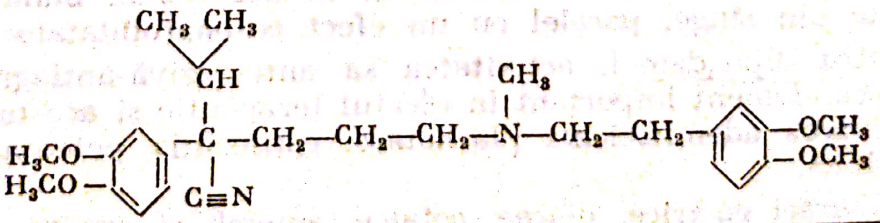
Dacă verapamilul este de utilitate certă în tahicardiile supraventriculare și alte tipuri de aritmii, diferențiindu-se de alte blocante ale Ca^{2+} prin mecanismul său de acțiune, respectiv, așa cum s-a dovedit experimental, el inhibă intrarea calciului în celulă, diltiazemul, care nu este eficient sub acest aspect, ar acționa prin grăbirea ieșirii ionului de calciu din celulă.

Scanned with OKEN Scanner

S-a dovedit, de asemenea, că nifedipina și alți derivați, dar în mai mică măsură diltiazemul și verapamilul, au acțiune inhibitoare asupra agregării plachetare.

TABELUL 38

Blocante ale calciului

Substanța	*Formula chimică*	*Posologie zilnică (mg)*
● Nifedipina		30—60
● Diltiazem		60—120
● Prenilamina		180—240
● Fendilina		150—300
● Verapamil		120—240

În ceea ce privește efectele adverse, consemnate în tabelul 39, în cazul nifedipinei, cel mai utilizat blocant al canalelor de calciu în tratamentul anginei de efort, mai ales în tratamentele prelungite, acestea

Scanned with OKEN Scanner

sînt cefaleea, amețelile și un edem maleolar, al cărui mecanism nu este prea bine cunoscut. Mai rar, se observă grețuri, tulburări gastrointestinale, astenie fizică.

În principiu, se admite că frecvența efectelor adverse severe este de 6—9%, cînd se impune întreruperea tratamentului.

TABELUL 39

Efectele adverse ale blocantelor canalelor de calciu

— Tulburări nervoase :	cefalee amețeli somnolență/insomnii parestezie astenie
— Tulburări digestive :	greață vărsături constipație
— Tulburări cardiovasculare :	alungirea intervalului *PR* bradicardie sinusală bloc AV gr. 1—2 tahicardie reflexă moderată hipotensiune edeme ale extremităților

În concluzie, nifedipina, verapamilul și diltiazemul, datorită efectelor lor vasodilatatoare, au o acțiune antianginoasă marcată, mai ales cînd este implicat spasmul coronarian și, de asemenea, au și un efect antihipertensiv sau antiaritmic.

Ținînd seama de efectele cardiace și de cele vasodilatatoare, diltiazemul se pare că ocupă un loc intermediar între varapamil și nifedipină.

Diverse

În această grupă, vom cita în principal dipiridamolul, carbocromena și molsidominul, preparate care sînt utilizate ca antianginoase, dar care nu pot fi incluse în principalele 3 grupe de antianginoase, întrucît nu există suficiente dovezi în ceea ce privește mecanismul lor de acțiune.

Se admite că aceste substanțe ar induce o mai bună extracție a oxigenului din sînge, paralel cu un efect coronarodilatator.

Pentru dipiridamol, activitatea sa antiadezivă-antiagregantă este invocată ca element important în efectul terapeutic și acesta ar fi indus prin activarea adenilciclazei plachetare, consecutiv potențării efectelor prostaciclinei.

Tulburări gastrice, diaree, cefalee, amețeli și erupții cutanate au fost observate în cursul tratamentelor cu dipiridamol.

Dozele uzuale zilnice sînt de 150—300 mg.

În ceea ce privește carbocromena, aceasta previne crizele anginoase în cazul administrării de doze zilnice de 450 mg, repartizate în 3 prize.

Scanned with OKEN Scanner

sînt cefaleea, amețelile și un edem maleolar, al cărui mecanism nu este prea bine cunoscut. Mai rar, se observă grețuri, tulburări gastrointestinale, astenie fizică.

În principiu, se admite că frecvența efectelor adverse severe este de 6—9%, cînd se impune întreruperea tratamentului.

TABELUL 39

Efectele adverse ale blocantelor canalelor de calciu

— Tulburări nervoase :	cefalee amețeli somnolență/insomnii parestezie astenie
— Tulburări digestive :	greață vărsături constipație
— Tulburări cardiovasculare :	alungirea intervalului *PR* bradicardie sinusală bloc AV gr. 1—2 tahicardie reflexă moderată hipotensiune edeme ale extremităților

În concluzie, nifedipina, verapamilul și diltiazemul, datorită efectelor lor vasodilatatoare, au o acțiune antianginoasă marcată, mai ales cînd este implicat spasmul coronarian și, de asemenea, au și un efect antihipertensiv sau antiaritmic.

Ținînd seama de efectele cardiace și de cele vasodilatatoare, diltiazemul se pare că ocupă un loc intermediar între varapamil și nifedipină.

Diverse

În această grupă, vom cita în principal dipiridamolul, carbocromena și molsidominul, preparate care sînt utilizate ca antianginoase, dar care nu pot fi incluse în principalele 3 grupe de antianginoase, întrucît nu există suficiente dovezi în ceea ce privește mecanismul lor de acțiune.

Se admite că aceste substanțe ar induce o mai bună extracție a oxigenului din sînge, paralel cu un efect coronarodilatator.

Pentru dipiridamol, activitatea sa antiadezivă-antiagregantă este invocată ca element important în efectul terapeutic și acesta ar fi indus prin activarea adenilciclazei plachetare, consecutiv potențării efectelor prostaciclinei.

Tulburări gastrice, diaree, cefalee, amețeli și erupții cutanate au fost observate în cursul tratamentelor cu dipiridamol.

Dozele uzuale zilnice sînt de 150—300 mg.

În ceea ce privește carbocromena, aceasta previne crizele anginoase în cazul administrării de doze zilnice de 450 mg, repartizate în 3 prize,

sînt cefaleea, amețelile și un edem maleolar, al cărui mecanism nu este prea bine cunoscut. Mai rar, se observă grețuri, tulburări gastrointestinale, astenie fizică.

În principiu, se admite că frecvența efectelor adverse severe este de 6—9%, cînd se impune întreruperea tratamentului.

TABELUL 39

Efectele adverse ale blocantelor canalelor de calciu

— Tulburări nervoase :	cefalee amețeli somnolență/insomnii parestezie astenie
— Tulburări digestive :	greață vărsături constipație
— Tulburări cardiovasculare :	alungirea intervalului *PR* bradicardie sinusală bloc AV gr. 1—2 tahicardie reflexă moderată hipotensiune edeme ale extremităților

În concluzie, nifedipina, verapamilul și diltiazemul, datorită efectelor lor vasodilatatoare, au o acțiune antianginoasă marcată, mai ales cînd este implicat spasmul coronarian și, de asemenea, au și un efect antihipertensiv sau antiaritmic.

Ținînd seama de efectele cardiace și de cele vasodilatatoare, diltiazemul se pare că ocupă un loc intermediar între varapamil și nifedipină.

Diverse

În această grupă, vom cita în principal dipiridamolul, carbocromena și molsidominul, preparate care sînt utilizate ca antianginoase, dar care nu pot fi incluse în principalele 3 grupe de antianginoase, întrucît nu există suficiente dovezi în ceea ce privește mecanismul lor de acțiune.

Se admite că aceste substanțe ar induce o mai bună extracție a oxigenului din sînge, paralel cu un efect coronarodilatator.

Pentru dipiridamol, activitatea sa antiadezivă-antiagregantă este invocată ca element important în efectul terapeutic și acesta ar fi indus prin activarea adenilciclazei plachetare, consecutiv potențării efectelor prostaciclinei.

Tulburări gastrice, diaree, cefalee, amețeli și erupții cutanate au fost observate în cursul tratamentelor cu dipiridamol.

Dozele uzuale zilnice sînt de 150—300 mg.

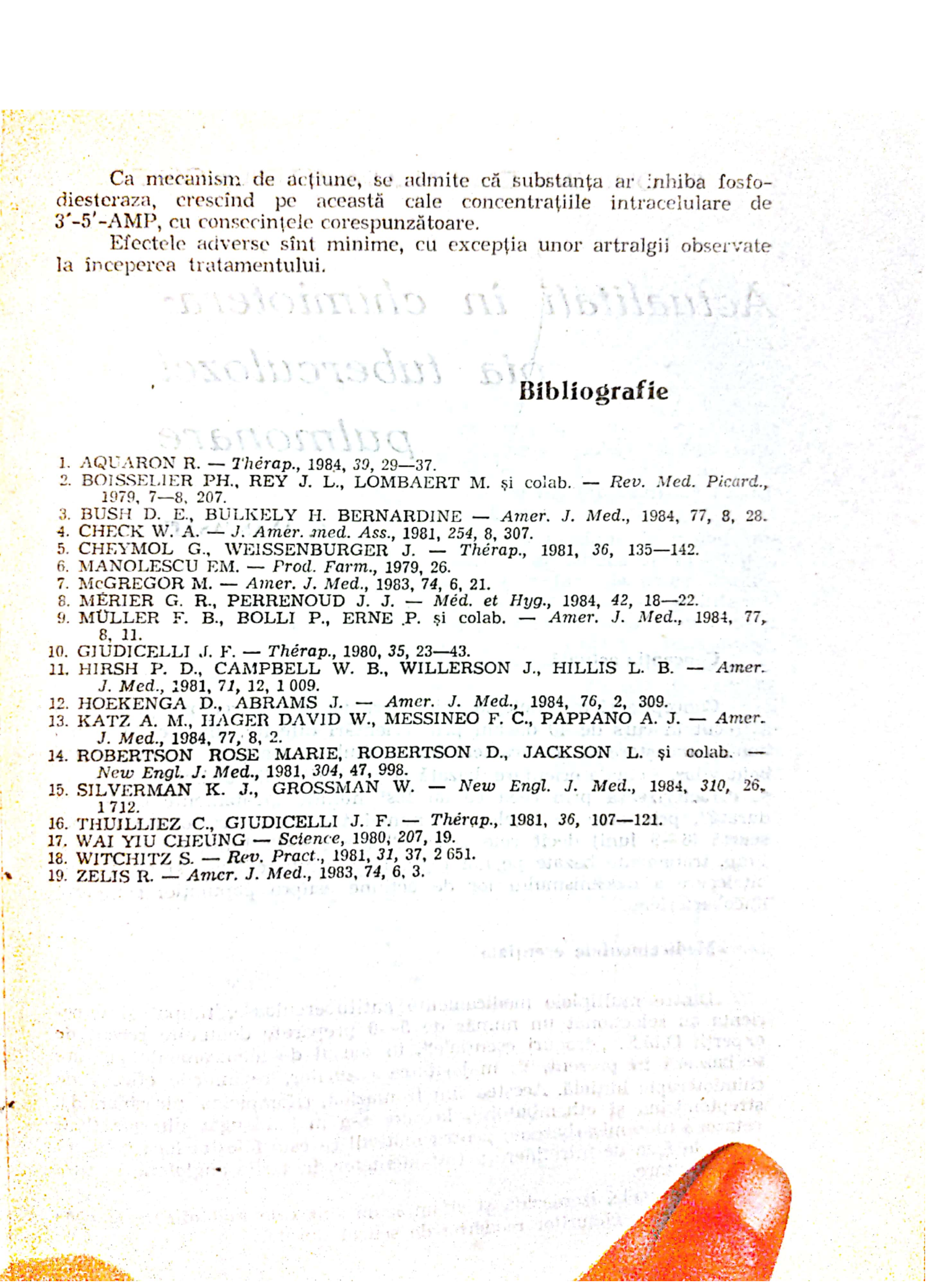
În ceea ce privește carbocromena, aceasta previne crizele anginoase în cazul administrării de doze zilnice de 450 mg, repartizate în 3 prize.

Ca mecanism de acțiune, se admite că substanța ar inhiba fosfodiesteraza, crescînd pe această cale concentrațiile intracelulare de 3′-5′-AMP, cu consecințele corespunzătoare.

Efectele adverse sînt minime, cu excepția unor artralgii observate la începerea tratamentului.

Bibliografie

1. AQUARON R. — *Thérap.*, 1984, *39*, 29—37.
2. BOISSELIER PH., REY J. L., LOMBAERT M. și colab. — *Rev. Med. Picard.*, 1979, 7—8, 207.
3. BUSH D. E., BULKELY H. BERNARDINE — *Amer. J. Med.*, 1984, 77, 8, 28.
4. CHECK W. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1981, *254*, 8, 307.
5. CHEYMOL G., WEISSENBURGER J. — *Thérap.*, 1981, *36*, 135—142.
6. MANOLESCU EM. — *Prod. Farm.*, 1979, 26.
7. McGREGOR M. — *Amer. J. Med.*, 1983, *74*, 6, 21.
8. MÉRIER G. R., PERRENOUD J. J. — *Méd. et Hyg.*, 1984, *42*, 18—22.
9. MÜLLER F. B., BOLLI P., ERNE P. și colab. — *Amer. J. Med.*, 1984, 77, 8, 11.
10. GIUDICELLI J. F. — *Thérap.*, 1980, *35*, 23—43.
11. HIRSH P. D., CAMPBELL W. B., WILLERSON J., HILLIS L. B. — *Amer. J. Med.*, 1981, *71*, 12, 1 009.
12. HOEKENGA D., ABRAMS J. — *Amer. J. Med.*, 1984, *76*, 2, 309.
13. KATZ A. M., HAGER DAVID W., MESSINEO F. C., PAPPANO A. J. — *Amer. J. Med.*, 1984, 77, 8, 2.
14. ROBERTSON ROSE MARIE, ROBERTSON D., JACKSON L. și colab. — *New Engl. J. Med.*, 1981, *304*, 47, 998.
15. SILVERMAN K. J., GROSSMAN W. — *New Engl. J. Med.*, 1984, *310*, 26, 1 712.
16. THUILLIEZ C., GIUDICELLI J. F. — *Thérap.*, 1981, *36*, 107—121.
17. WAI YIU CHEUNG — *Science*, 1980, *207*, 19.
18. WITCHITZ S. — *Rev. Pract.*, 1981, *31*, 37, 2 651.
19. ZELIS R. — *Amer. J. Med.*, 1983, *74*, 6, 3.



Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi în chimioterapia tuberculozei pulmonare

C. ANASTASATU

Concepţia actuală

Concepţia şi metodologia chimioterapiei în tuberculoza pulmonară a trecut în curs de 40 de ani prin orientări diferite, impuse de o mai bună cunoaştere a medicamentelor antituberculoase şi a reactivităţii bolnavilor. Actuala orientare, bazată pe achiziţiile din ultimii 10—15 ani, se caracterizează prin ceea ce au fost numite „tratamente de scurtă durată", prin care se înţeleg nu numai tratamente cu o durată mai scurtă (6—9 luni) decît cele „clasice" (de 12—18 luni), ci, în acelaşi timp, tratamente bazate pe noi regimuri antituberculoase şi pe o nouă înţelegere a mecanismului lor de acţiune asupra populaţiei complexe micobacteriene.

Medicamentele esenţiale

Dintre multiplele medicamente antituberculoase, timpul şi experienţa au selecţionat un număr de 5—6 preparate denumite recent de experţii O.M.S. „droguri esenţiale", în sensul de medicamente pe care se bazează în prezent, în majoritatea cazurilor, regimurile eficace de chimioterapie iniţială. Acestea sînt izoniazida, rifampicina, pirazinamida, streptomicina şi ethambutolul, la care s-a mai adăugat ulterior thiacetazona (tiosemicarbazona) pentru motivul că este folosită încă pe scară largă, în faza de întreţinere a tratamentelor, în ţările anglofone în curs de dezvoltare.

Dintre ele, izoniazida şi rifampicina sînt cele mai eficace şi constituie baza regimurilor moderne de scurtă durată.

Graţie eficacităţii sale ridicate, bunei toleranţe şi accesibilităţii, *izoniazida* (INH) a fost şi înainte şi a rămas în continuare medicaţia de fond în toate regimurile terapeutice, de la începutul pînă la sfîrşitul lor. Ea se dozează la noi în tratamentele zilnice 10 mg/kilocorp (în jur de 600 mg), în cele intermitente (2/7) 15 mg/kilocorp (în jur de 900 mg).

Rifampicina (RMP) are aceeaşi eficacitate şi aproape aceeaşi toleranţă ca şi INH şi constituie în aceeaşi măsură un drog de bază în regimurile de scurtă durată, preferabil pe toată durata acestora. Din cauza costului ridicat, accesibilitatea ei este însă mai redusă, ceea ce obligă pe unii să o aplice numai în faza de atac (2—3 luni) a tratamentului. Alţii, în special în ţările în curs de dezvoltare, se dispensează pentru moment de ea, desigur cu acceptarea unor rezultate mai modeste. Doza curentă zilnică de RMP la noi este de 450—600 mg (aproximativ 10 mg/kilocorp), cea intermitentă de 600—900 mg (aproximativ 15 mg/kilocorp), în funcţie de greutae şi tolerabilitate.

Celelalte preparate sînt medicamente de asociaţie la cuplul izoniazidă-rifampicină : *pirazinamida* (PZM) în doză zilnică de 1,5—2 g şi doză intermitentă de 3—4 g, de preferinţă in faza de atac ; *streptomicina* (SM) în doze de 1 g (în injecţii i.m.) atît zilnic, cît şi intermitent, fie în prima fie în a doua fază a tratamentului şi *ethambutolul* (EMB) în doze de 20 mg/kilocorp zilnic şi 40 mg/kilocorp intermitent, de asemenea în ambele faze, mai ales în cea de întreţinere. *Thiacetazona* (THZ) nu se foloseşte la noi, ci doar în ţările menţionate, în faza de continuare, în doze crescînde de la 0,050 pînă la maximum 0,150 g/zi. Alte caracteristici ale medicamentelor antituberculoase esenţiale, care interesează pe clinician, cum sînt concentraţia minimă inhibitorie (CMI), coeficientul mediu de depăşire a acesteia (CMD), gradul de toleranţă, sînt redate sintetic în tabelul 40.

TABELUL 40

Tuberculostaticele esenţiale

Nr. crt.	*Denumirea*	*Anul aplicării*	*Dozarea clinică* 7/7	2/7	*Coeficient mediu de depăşire la 3 ore*	*Concentraţie minimă inhibitorie*		*Toleranţă*	*Eficacitate*
1	Hidrazida acidului izonicotinic (Izoniazidă, INH, H)	1950—1951	5—10mg/kilocorp		15 mg/kilocorp	75	1—2 mcg/ml	++++	++++
2	Rifampicină (RMP, R)	1965	450—600 mg		600—900 mg	75	0,1mcg/ml	+++	++++
3	Pirazinamidă (PZM, Z)	1952	2 g		3—4 g	10	25 mcg/ml	++	+++
		1954	1 g		1 g	38	0,4—0,5 mcg/ml	++	++
4	Streptomicină (SM, S)	196	20 mg/kilocorp		40 mg/kilocorp	5	0,5—2 mcg/ml	+++	++
5	Ethambutol (EMB, E)								

Scanned with OKEN Scanner

Tuberculostatice de rezervă

Denumire	*Doza zilnică*
— Etionamidă (ETM, Et)	0,750—1 g
— Cicloserină (CS, C)	0,750 — 1 g
— Kanamicină (KM, K)	1 g
— Viomicină (VM, V)	1 g
— Capreomicină (CPM, Cp)	1 g
— Thiacetazonă* (THZ, TB_1, T)	0,010—0,150 (dozare progresivă)

* Trecută de unii între drogurile esențiale. La noi nu se folosește

Mecanismul de acțiune

Ipoteza pe care se bazează folosirea în asociație a drogurilor esențiale în regimurile actuale de scurtă durată, ipoteză elaborată de autorii englezi (Dikinson, Mitchison, Fox) și francezi (Grosset), verificată și în unele cercetări experimentale (Kanai) și în practica curentă, constă în a admite că populația micobacteriană din leziunile tuberculoase pulmonare este constituită din fracțiuni cu particularități de multiplicare diferite și în a folosi fiecare medicament în mod țintit pentru distrugerea fracțiunilor micobacteriene asupra cărora acționează cu precădere.

INH, avînd o înaltă acțiune bactericidă asupra fracțiunii majoritare a germenilor (aproximativ 80%) aflată în leziunile infiltrativo-cavitare în stare de multiplicare logaritmică, își găsește indicația, în mod special la începutul, dar și pe tot parcursul tratamentului.

RMP are o putere bactericidă similară cu cea a INH, dar, în plus față de aceasta, acționează și asupra fracțiunii micobacteriene aflate în stare de multiplicare lentă sau intermitentă, de regulă în leziuni predominant cazeoase, slab aerate și slab vascularizate.

INH cu RMP împreună, realizează nu numai o acțiune potențată bactericidă, ci și o acțiune denumită *sterilizantă* în sensul că distruge și germenii cu metabolism și multiplicare redusă, care, sub tratamentele fără RMP, pot să persiste (sînt numiți chiar persisteri), să-și reia mai tîrziu multiplicarea activă și să dea naștere la recidive. Autorii japonezi au confirmat, recent, această ipoteză, creînd un model de tuberculoză cu bacili (persisteri) SM-dependenți (care nu se multiplică decît în prezența SM) cultivați pe mediu fără SM. Distrugerea lor nu s-a putut obține decît cu RMP în curs de 10 zile, martorii tratați cu alte medicamente rămînînd neinfluențați (Kanai și colab.).

PZM, deși are o putere bactericidă mai redusă, posedă în schimb, ca și RMP sau chiar mai mult decît aceasta, calitatea de a acționa în sens sterilizant asupra germenilor intracelulari (fagocitați de macrofagele alveolare), la pH acid, în stare de multiplicare lentă (bacili semidormanți).

SM acționează în sens bacteriostatic, mai puțin bactericid (la concentrația maximă rar atinsă de 50 mcg/ml) numai asupra germenilor extracelulari, la pH ușor alcalin.

EMB are o acțiune similară și cam de aceeași eficiență folosindu-se, ca și SM, numai ca al 3-lea sau al 4-lea drog de asociație.

Regimuri actuale de tratament inițial

Regimurile sau schemele moderne de prim tratament de scurtă durată se bazează, cel puțin în prima fază, de dorit în ambele faze, pe asocierea medicamentelor cu cea mai înaltă acțiune bactericidă, (INH, RMP) cu cele care posedă și o acțiune sterilizantă (RMP, PZM). Asocierea are în vedere, în primul rînd, acoperirea tuturor fracțiunilor micobacteriene menționate mai înainte pentru obținerea nu numai a unor negativări imediate, ci și a unei sterilizări de durată sau definitive a leziunilor. În același timp, împreună și cu SM, EMB se realizează și al doilea obiectiv al asocierii medicamentoase, acela de a acționa printr-un fel de „foc încrucișat" asupra eventualilor germeni cu chimiorezistență primară la unele din drogurile administrate.

Pornind de la această premiză, în ultima perioadă au fost experimentate în diverse țări din lume, sub forma de anchete clinice controlate, un număr mare de variante de regimuri de scurtă durată. Cele mai importante sînt cele coordonate de B.M.R.C. în Africa de Est, Hong-Kong, India și Singapore, ca și cele efectuate la diverse colective de specialiști din Anglia, Franța, Japonia, S.U.A., Argentina, U.R.S.S., Polonia, România ș.a. Din aceste experimente, asupra cărora am discuat în detaliu în alte publicații (Anastasatu și colab.) și pe care le redăm sinoptic în tabelul 41, au rezultat o serie de achiziții fundamentale pentru introducerea în practica de rutină a unor regimuri selecționate, standardizate, de scurtă durată.

Cei mai mulți autori recomandă regimuri bifazice, cu o primă fază de două-trei luni de administrare zilnică a unor scheme cvadruple (HRZS sau HRZE) sau triple (HRZ), constituite pe baza principiilor discutate, urmate de o a 2-a fază de continuare de 4—6 luni, fie cu HR, dacă rifampicina este disponibilă *quantum satis*, fie cu scheme triple fără acest drog (HZS, HZE sau HSE) sau chiar duble (HS, HZ, HE) în administrare intermitentă, de două ori pe săptămînă (2/7).

Există și experimente ca cele din Franța, R.D.G., Hong-Kong ș.a., între care cele din țara noastră dețin prioritatea, care, obținînd aceleași rezultae imediate și tardive și cu regimuri *ab initio* intermitente, recomandă, cu precădere, aceste formule mai economice și mai acceptabile pentru bolnavi.

În ceea ce privește durata, dacă se pot asigura regimuri forte cu INH-RMP pe tot parcursul, se consideră suficiente 6 luni de tratament. Dacă nu se poate da RMP decît în primele 2—3 luni, apare necesară o prelungire a fazei de continuare pînă la un total de 8 sau chiar 9 luni. Autorii japonezi preconizează încă 6 luni calculate din momentul negativării sputei la culturi.

Rezultate

Rezultatele propriu-zise ale regimurilor relatate se apreciază (în condiții experimentale) pe baza procentului de negativări la culturi după

Scanned with OKEN Scanner

Regimuri de scurtă durată

Experimente	Regimurile studiate	Număr doze total	Număr doze RMP	Recidive %
I. East-Africa B.M.R.C.	6 HRS	180	180	3
	6 HSZ	180	—	8
	6 HST	180	—	22
	6 HS	180	—	29
II. East-Africa B.M.R.C.	6 HRS	180	180	2
	6 HR	180	180	7
	2 HRSZ	180	60	7
	2 HRSZ + 4HSZ$_2$	96	60	4
Hong-Kong	6 HSZ	180	—	18
	6 HSZ$_3$	78	—	24
	6 HSZ$_2$	52	—	21
III. East-Africa B.M.R.C.	2 HRSZ + 4 HT	180	60	12
	1 HRSZ + 4 HT	180	30	19
	1 HRSZ + 4 HSZ$_2$	180	30	10
	2 HRS + 4 HT	180	30	18
IV. East-Africa B.M.R.C.	2 HRSZ + 2 HRZ	120	120	14
	2 HRSZ + 2 HR	120	120	11
	2 HRSZ + 2 HZ	120	60	28
	2 HRSZ + 2 H	120	60	30
	2 HRZ + 2 H	120	60	41
Singapore B.M.R.C.	2 HRSZ + 4 HRZ	180	180	0
	2 HRSZ + 4 HR	180	180	1
	2 HRSZ + 2 HRZ	120	120	10
	2 HRSZ + 2 HR	120	120	5
Argentina	6 HR	180	180	1
	2 HR + 4 HR$_2$	96	96	3
Brazilia	6 HRE	180	180	4
Madras	2 HRSZ + 3 HSZ$_2$	87	60	5
	2 HRSZ + 5 HSZ	115	60	0
	2 HSZ + 5 HSZ$_2$	115	—	4
Polonia	6 HRE	180	180	9
	2 HRE + 4 HR$_2$	96	96	5
	2 HRE + 4 HRE$_1$	76	76	13
	2 HRE + 4 HRE$_2$	96	96	3
Franţa (Brouet — 6, 9, 12)	3 HRS/E + 3 HR	180	180	4
Franţa (Kreis)	3 HRS	91	91	15
	3 HRS$_2$	39	39	11
România (Institutul de ftiziologie)	3 RH + 3 HS$_2$	116	90	
	3 RH$_2$ + 3 HS$_2$	52	26	10
	6 RH$_2$	52	26	3
	2 HRSZ + 4 HR$_2$	96	52	0
	2 HRSZ$_2$ + 4 HR$_2$	52	52	0
România (Institutul de ftiziologie)	3 HRSZ$_2$ + 3 HR$_2$	48	48	0.7
	3 HRSZ$_2$ + 3 HSZ$_2$	48	24	3

Scanned with OKEN Scanner

două luni de tratament, procent care exprimă puterea bactericidă a regimurilor, ca și a procentului de cazuri rămase pozitive (considerate eșecuri) *per primam* sau după retratamentele aplicate între timp, după 2 ani de la terminarea tratamentului inițial, aceasta exprimînd valoarea sterilizantă a regimului respectiv. De regulă, cele două date concordă între ele, mai ales cînd se asigură asociații care acoperă toate fracțiunile micobacteriene amintite mai înainte. Unii adaugă la evaluarea rezultatelor și evoluția radiologică a leziunilor, care, de obicei, întîrzie cu 2—3 luni față de evoluția bacteriologică.

Regimurile cele mai eficace cu scheme cvadruple inițiale, cu INH și RMP pe toată durata, cu PZM cel puțin în prima fază (sau a 2-a), cu eventuale prelungiri pînă la 7—8 luni sînt capabile să dea, în condiții de anchetă controlată, o proporție de negativări la culturi după 2 luni de tratament de 85—90% cu o proporție de eșecuri după 2 ani de la terminarea acestuia sub 2 sau chiar sub 1%. Proporția de *defaulteri*, adică de cazuri care nu urmează regulat trtaamentul, se situează între 5—10%.

Regimurile de eficiență clar mai redusă, care nu conțin RMP decît în faza de atac sau nu conțin deloc PZM și care se opresc la 6 luni de tratament, dau o proporție de negativări la culturi după 2 luni, la 75—85%, iar proporția cazurilor pozitive la culturi după 2 ani trece de 2%, atingînd 5—6%.

Dacă la 2 ani de la încheierea tratamentelor se apreciază toate cazurile pozitive pe acest interval ca urmare a ineficienței tratamentului inițial, proporția finală de eșecuri apare mai ridicată (în jur de 10%) decît dacă se iau în seamă numai cazurile rămase pozitive la 2 ani, după ce unele s-au negativat între timp prin retratamente (eșecuri finale 1—6%).

Ținînd seama de proporția de vindecări care se realiza înainte de era chimioterapiei (sub 50%) sau chiar de cea realizată cu regimurile „clasice" de lungă durată (dar fără RMP, PZM) cu eșecuri în jur de 20—30%, se poate aprecia că regimurile moderne de scurtă durată au o eficacitate net superioară, oferind posibilități de vindecare aproape în totalitatea cazurilor tratate și marcînd pe planul cercetării un succes cu totul remarcabil.

Din păcate, rezultatele obținute în condiții de cercetare nu se reproduc în aceeași măsură și în condiții de teren, denumite și operaționale. Experiența cu regimurile clasice a arătat că procentul *defaulterilor* sau al bolnavilor non-complianți, cu tratamente neregulate sau pierduți din tratament se cifrează de la 20—30% în țările cu nivel educativ mai ridicat pînă la 40—50% sau chiar mai mult în țările în curs de dezvoltare, cu nivel educativ scăzut. Se înțelege că în asemenea condiții și rezultatele (negativările la culturi) finale sînt mai slabe, eșecurile situîndu-se în ansamblu la 30% și chiar peste 30%.

Situația este valabilă — cu unele amendamente — și pentru regimurile de scurtă durată (6 luni). Experiența încă redusă a aplicării acestor regimuri în condiții operaționale (inclusiv la noi în țară) arată o proporție aproape la fel de ridicată de *defaulteri*, ceea ce înseamnă că

Scanned with OKEN Scanner

regimurile de scurtă durată, deși sînt capabile să dea o proporție înaltă de vindecări (în cazurile care urmează regulat tratamentul), nu rezolvă problema non-complianței bolnavilor sau nu o rezolvă decît în parte. Amendamentele la care ne referearn constau pe de o parte în faptul că dacă se face un tratament forte (sterilizant) în primele 3 luni se pot obține rezultate relativ mai bune chiar în condițiile unor tratamente neregulate ulterior; pe de altă parte, în faptul că, totuși, scurtarea tratamentului la 6 luni elimină o parte de *defaulteri*, care se manifestă ca atare, de regulă, după acest interval.

Problema asigurării unor tratamente strict supravegheate pentru acoperirea cît mai aproape de 100% a cazurilor eligibile de tratament rămîne o problemă esențială de care depinde în mod hotărîtor eficiența finală a chimioterapiei ca metodă de luptă antituberculoasă. Pe drept cuvînt s-a spus că în prezent chimioterapia tuberculozei nu mai este o problemă tehnică (tehnica fiind bine pusă la punct), ci una de organizare sanitară, adică de aplicare efectivă în teren, asupra căreia vom reveni.

Experimente și rezultate în țara noastră

Concomitent cu cercetările efectuate în alte țări după 1972, s-au desfășurat și în țara noastră, sub conducerea Institutului de ftiziologie, o serie de experimente clinice controlate și în condiții de teren menite să stabilească regimurile de chimioterapie antituberculoasă cele mai adecvate la noi. Într-o primă etapă, din mai multe regimuri studiate, s-au selecționat două formule de tratament inițial de 9 luni, care prin Ord. M.S. 31/1976 au fost introduse ca regimuri standardizate în practica curentă. Vom da mai departe detaliile necesare. Rezultatele acestor regimuri, evaluate la diverse momente prin anchete pe eșantioane reprezentative de bolnavi, au arătat rezultate foarte favorabile. Într-o primă anchetă prospectivă, în cadrul Uniunii internaționale contra tuberculozei (UICT) la care a participat și țara noastră, pe un eșantion național de 1 024 cazuri, s-au înregistrat după 12 luni de la începerea tratamentului, o proporție de negativări ale sputei la culturi de 92,5%, cu o acoperire a cazurilor de 95,7%.

O a doua anchetă retrospectivă și prospectivă, pe un eșantion reprezentativ de 846 cazuri, prelungită pînă la 5 ani, a arătat o proporție de negativări la culturi după 12 luni de la începerea tratamentului în 97,4% din cazuri. După 2 ani de la încheierea tratamentelor (1978), nivelul de negativitate s-a menținut cvasiconstant la 96,9%, inclusiv recăderile (8,4%) recuperate între timp prin retratamente. În sfîrșit, pe același eșantion, în ultima evaluare, la distanță de 5 ani de la terminarea tratamentelor, negativările la culturi incluzînd de asemenea renegativările prin retratamente s-au situat la nivelul acceptabil de 95,2%. Cazurile negativate *per primam* și rămase ca atare și la 5 ani, denotînd durabilitatea rezultatelor, au reprezentat 88,9% din lot.

Deși aceste regimuri denumite și 3 + 6 (9 luni) au dat și continuă să dea rezultate foarte pozitive, ele apar ușor depășite de regimurile mai noi, amintite la început, cu structură mai complexă și durată mai

Scanned with OKEN Scanner

scurtă (6 luni). Asemenea regimuri „grele", constînd într-o asociere cvadruplă în prima fază și triplă sau dublă în a 2-a fază a tratamentului, au fost și ele experimentate de Institutul de ftiziologie atît sub forma de anchete clinice controlate, cît și în studii pilot în condiții operaționale și ele au dus la rezultate superioare actualelor regimuri (3 + 6). Este posibil, deci, ca în perioada care urmează ele să ia locul acestora. Vom da mai jos detalii și asupra lor.

Regimuri aplicate la noi. Marea varietate a regimurilor antituberculoase studiate și preconizate în ultimii 10 ani a făcut necesară la noi, ca și în alte țări, stabilirea cîtorva regimuri standard, pe care le-am amintit mai sus, ca regimuri de bază, aplicabile în aproximativ 80% din cazurile de tuberculoză aflate la primul tratament. În restul de 20%, considerate „cazuri problemă", se aplică regimuri individualizate după particularitatea cazului respectiv.

La noi, s-au stabilit și sînt în uz regimuri diferențiate pentru cazurile aflate la tratament inițial și pentru cele aflate la retratament. Primele sînt și ele diferențiate după cum este vorba de cazuri patent bacilifere, cu sputa pozitivă la microscopic sau de cazuri paucibacilare, cu sputa pozitivă numai la culturi sau chiar cu sputa pentru moment negativă și la microscopie și la culturi.

În cazurile *patent bacilifere* se aplică regimul :

$$3\ HRE_2/6\ HE\ (S)_2,$$

adică în primele trei luni, ca fază de atac, asociația de bază izoniazidă și rifampicină, suplimentate cu ethambutol pentru cazul că ar exista o rezistență primară nedecelată la unul din drogurile majore, urmată, într-o fază de continuare de 6 luni, de izoniazidă și ethambutol sau streptomicină. Întreaga medicație este administrată de la începutul pînă la sfîrșitul tratamentului în mod intermitent (2/7) adică două zile pe săptămînă, în dozele cunoscute : INH 15 mg/kilocorp, RMP între 600—900 mg/zi + EMB 40 mg/kilocorp și SM 1 g/zi.

Regimul prezintă avantaje nete față de alte regimuri preconizate, folosind o formulă destul de forte și în același timp foarte economică din punctul de vedere al cantității totale de rifampicină administrată (24 prize de cîte 900 mg, total 21,6 g).

Acest ultim avantaj, convenabil în condiții de economie strictă de rifampicină, constituie însă și un punct fragil, care impune continuarea tratamentului (fără RMP) încă 6 luni de zile, în unele cazuri chiar mai mult. Acest inconvenient este remediat, cum vom vedea, în regimurile de scurtă durată (6 luni).

În cazurile *paucibacilare* se aplică un al doilea regim standard (3 + 6) și anume :

$$3\ HSE_2/6\ HE(S)_2$$

ceea ce înseamnă : trei luni izoniazidă asociată cu streptomicină și ethambutol, urmat de 6 luni izoniazidă, asociată fie cu streptomicină fie (preferabil) cu ethambutol. Regimul este foarte economic (fără RMP) și în același timp destul de eficace, ducînd la negativări la culturi în peste 95% din cazuri.

Ambele regimuri prezintă punctul slab că nu conțin pirazinamidă (mai ales în absența rifampicinei) medicament care influențează în mod

Scanned with OKEN Scanner

special riscul de recidivă. Această achiziție importantă este, însă, de dată mai recentă decît cea a introducerii regimurilor în cauză.

În cazurile afiate la *retratament* sau la un tratament de reluare, fie că este vorba de bolnavi negativați la primul tratament și repozitivați ulterior, fie de bolnavi care nu s-au negativat propriu-zis niciodată și au nevoie de schimbarea formulei, dovedite ineficace, se folosește ca formulă standard regimul mai recent stabilit :

$$3\ HRSZ_2/6\ HSZ_2$$

Este un regim forte (cvadruplu) în primele 3 luni, cu izoniazidă și rifampicină, asociate cu streptomicină și cu pirazinamidă, urmat de 6 luni izoniazidă, streptomicină și pirazinamidă. Cum cazurile de speța amintită care necesită acest regim prezintă, de obicei, o rezistență cîștigată la izoniazidă și/sau streptomicină, se apreciază că RMP și PZM, două droguri noi(neadministrate anterior) și de mare eficacitate, sînt suficiente pentru a domina flora respectivă. INH și SM se mențin în schemă pentru fracțiunea din populația bacilară rămasă încă sensibilă la aceste medicamente, RMP este utilizată în modul cel mai convenabil.

În tuberculoza *copilului,* cu forme de gravitate diferită, se aplică regimuri deosebite de cele de la adulți.

La noi, în formele benigne primare se aplică regimul 6 $HE/3\ H_2$, adică 6 luni INH (20 mg/kilocorp) plus EMB (40 mg/kilocorp) în administrare zilnică (7/7) urmat de INH simplu încă 3 luni de zile în administrare intermitentă (2/7).

În primoinfecțiile cu complicații gangliopulmonare și în pleurezii, se dă regimul :

$3\ HSE_2/3\ HE_2/3\ H_2$ adică 3 luni asociația triplă INH + SM + EMB urmat trei luni de INH + EMB și încă trei luni INH simplu, toate intermitent, în total 9 luni, cu scăderea treptată a intensității tratamentului.

În formele grave, se crește și mai mult „presiunea terapeutică", acordîndu-se regimul cu RMP :

$3\ HR/3\ HR_2/6\ H_2$, adică în total 12 luni, în secvența : trei luni INH + RMP zilnic, urmat de 3 luni INH +RMP intermitent și de încă 6 luni cu INH simplă, tot intermitent.

Rezultatele sînt excelente, cu vindecări în cvasitotalitatea cazurilor, cu excepția formelor grave, unde scad la 80—90%.

Concomitent cu regimurile de 9 luni (3 + 6) aplicate la adult, s-au experimentat — cum am mai amintit — și sînt pe cale de a fi introduse și regimuri de scurtă durată propriu-zise, respectiv de 6 luni (3 + 3) și bazate pe utilizarea mai largă a RMP și PZM. Regimul selectat pentru cazurile patent bacilifere (BK + M) este :

$3\ HRSZ_2/3\ HR_2$ adică o asociație cvadruplă forte în primele trei luni cu INH + RMP + SM + PZM, urmată de asociația dublă, majoră și ea, INH + RMP încă 3 luni. Noutatea față de regimurile 3 + 6 în uz, o constituie acordarea RMP pe o durată de 6 luni și suplimentarea schemei în primele 3 luni cu PZM. O variantă mai economică și cu rezultate apropiate este : $3\ HRSZ_2/\ 3\ HSZ_2$ adică faza de continuare se face fără RMP dar cu PZM. Ambele regimuri se dau în administrare intermitentă *ab initio.*

Scanned with OKEN Scanner

Regimurile scurte prezintă avantajul că sînt mai bine acceptate de bolnavi, au o eficacitate mai promptă (după 3 luni negativări la culturi în peste 95%), grație utilizării RMP în 48 prize (45 g) și a PZM, sînt mai bine tolerate și scurtează perioada spitalizării inițiale la 2—3 luni, realizînd și o economie apreciabilă (de 20—30%).

Deși nu ne ocupăm aici decît de tratamentul tuberculozei pulmonare, este cazul să menționăm că principiile enunțate și metodologia aplicată (inclusiv scurtarea duratei) sînt valabile în linii mari și pentru tuberculoza extrapulmonară : ganglionară periferică, osteoarticulară, renală etc. Există, bineînțeles, și în aceste cazuri forme particulare, care necesită o intensificare sau o prelungire a tratamentelor și pe care specialistul la apreciază de la caz la caz. Meningitele sînt, în mod special, exceptate de la terapia de scurtă durată.

Cazuri problemă

Prin cazuri problemă se înțeleg bolnavii care necesită o atenție specială, cu individualizarea tratamentelor în funcție de particularitățile existente. Ele sînt cazuri problemă și în condițiile chimioterapiei de scurtă durată (6 luni). Ponderea lor este de 10—20% din totalul cazurilor tratate. Ne vom referi la cele mai importante dintre ele.

Chimiorezistențiii. Bolnavii cu chimiorezistență primară, de regulă la INH și/sau SM, cu o frecvență scăzută în prezent (2—3% în țările dezvoltate europene), beneficiază — cum am văzut — de regimurile moderne cu RMP și PZM și nu mai reprezintă cazuri problemă propriu-zise. Rezistența primară la RMP este încă nesemnificativă, iar la PZM și EMB cvasiinexistentă.

În schimb, bolnavii cu chimiorezistență secundară unor tratamente anterioare necesită a fi tratați cu regimuri individualizate conform antibiogramei. În cazul rezistențelor la INH și/sau SM, se aplică regimul standard amintit 3 $HRSZ_2$/6 HSZ_2. Dacă rezistența interesează și RMP, ceea ce astăzi nu mai constituie o raritate, și cu atît mai mult și PZM, tratamentul devine mai dificil și trebuie să se apeleze la tuberculostaticele de rezervă. Se pot da regimuri bazate pe 4—6 asemenea droguri, în ordinea preferinței ETM, CS, KM etc. Rezultatele sînt evident mai slabe.

Necooperanții. Există o categorie de bolnavi care, din diverse motive, abandonează tratamentul înainte de vreme sau îl fac cu mari întreruperi. Ei trebuie detectați la timp și urmăriți îndeaproape prin sistemul de administrare strict supravegheată a medicației (despre care va fi vorba mai departe) și printr-o muncă continuă de persuasiune. În mare parte, este vorba de etilici, toxicomani (pe care îi vom aminti și separat), indivizi certați cu legea din familii dezorganizate, cu domiciliul schimbător, cu nivel de cultură și de înțelegere scăzut sau care au o aprehensiune specială față de ingerarea de medicamente, mai ales dacă după 2—3 luni se simt foarte bine și consideră că s-au vindecat. Regimurile pot fi cele standard cu particularizarea lor în cazurile care impun acest lucru.

Scanned with OKEN Scanner

Necooperanța sau non-complianța bolnavilor constituie una din principalele cauze ale eșecurilor terapeutice, care duc cu timpul la cronicizare și la situații grele, irecuperabile.

Etilicii. Bolnavii etilici au devenit în prezent o problemă foarte spinoasă. Sînt țări în care majoritatea (peste 60%) necooperanților sînt etilici. Ei reprezintă o problemă și pentru că nu se supun la tratamente regulate și relativ îndelungate, cum sînt cele din tuberculoză, dar și pentru că alcoolul le alterează funcțiile organice, în special hepatice și nu mai tolerează medicamentele cu acțiune hepatotropă. Regimul lor poate fi în cele mai multe cazuri regimul standard pentru forma de boală respectivă. În acest caz, individualizarea constă numai în a găsi metodele adecvate ca tratamentul să fie urmat cu regularitate. În multe cazuri, însă, regimul trebuie adaptat prin tatonare, evitînd tuberculostaticele cu acțiune citotoxică asupra celulei hepatice.

Recidivații. Bolnavii cu recidive precoce sau tardive se recrutează în cea mai mare parte dintre necooperanți, chimiorezistenți, etilici etc., dar și în afara acestor condiții. Tratamentul lor se face diferențiat, pe bază de antibiogramă sau de chestionare amănunțite asupra tratamentelor anterioare. În recidivele care mai survin tardiv după tratamentele „clasice" dinainte de 1970 cu durată de 12—18 luni, cu germeni rezistenți la INH și/sau SM, se aplică regimurile discutate la chimiorezistenți. În recidivele după tratamentele mai noi cu durată de 6—9 luni care conțin și RMP, bacilii rămîn, de obicei, sensibili la drogurile esențiale, bolnavii respectivi putînd fi tratați cu aceleași regimuri în reluare sau cu regimuri mai forte, dar bazate pe aceleași medicamente. Se recomandă, în special, regimul standard 3 $HRSZ_2$/6 HSZ_2.

Cronicii. Cazurile cronice și hipercronice reprezintă bolnavii care după 2 ani de tratamente întrerupte, abandonate, reluate, continuă să elimine bacili în expectorație. Ele sînt, în general, o consecință a chimiorezistenței, a non-complianței, a etilismului etc.

Deși proporția este în scădere, ei au încă o prevalență de 6,3‰ ceea ce la totalul populației și din punct de vedere epidemiologic înseamnă un balast semnificativ de surse permanente sau cvasipermanente de infecție.

Tratamentul, în asemenea cazuri, este cel menționat la cazurile problemă citate, după specificul fiecăruia. Recuperabilitatea este relativ modestă, dar totuși demnă de atenție (între 50—60%).

Diabeticii. La frecvența actuală ridicată a diabetului, diabeticii cu tuberculoză pulmonară se întîlnesc în mod curent în clinică și în ambulator. Ei pot să fie tratați, în general, cu regimurile standard, care nu afectează metabolismul glucidic. Se evită corticoterapia asociată. Problema lor constă în faptul că trebuie tratați concomitent de tuberculoză și de diabet, cu dubla urmărire din partea specialiștilor ftiziologi și diabetologi. Rezultatele tratamentului sînt în general bune, dar cu o proporție de eșecuri cu cîteva procente mai ridicate decît în cazurile similare fără diabet.

Gravidele. În general, bolnavele gravide care mențin sarcina pot să fie tratate cu regimurile standard. Se recomandă, totuși, abținerea de la SM, care, în cazuri rare, poate să dea tulburări auditive și la făt.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, nu se administrează corticosteroizi. În dozele terapeutice, nu se cunoaște ca vreun medicament antituberculos să fi produs fenomene teratologice.

Toxicomanii. În țările în care toxicomaniile la consumatorii de marijuana, cocaină, heroină, haşiş ş.a. sînt frecvente, tuberculoza la toxicomani prezintă şi ea o incidență triplă față de media populației şi constituie o problemă dificilă. Toxicomanii sînt greu de tratat în mod susținut şi impun o disciplină severă în administrarea medicamentelor. Regimurile sînt în general aceleași, evitîndu-se cicloserina, care poate să dea tulburări în sfera psihică.

Psihicii. Aceleași considerații ca la toxicomani sînt valabile şi pentru bolnavii psihici, care fac tuberculoză cu o frecvență de 5—10 ori mai mare decît restul populației. În majoritatea țărilor europene, inclusiv la noi, există secții speciale pentru psihicii tuberculoși, în care trebuie realizată o colaborare permanentă între ftiziolog şi psihiatru. Se pot da regimurile standard. Se evită, bineînțeles, cicloserina. Se au în vedere eventuale incompatibilități cu medicația psihotropă.

Silicotuberculoșii. În general, toate cazurile la care tuberculoza se asociază cu alte boli constituie cazuri problemă în sensul că tratamentele trebuie să acopere toate bolile coexistente şi să respecte eventuale interferențe medicamentoase. În afară de diabetici şi psihici, facem o mențiune specială pentru silicotici, care au un risc mult crescut de a face tuberculoză şi care o şi fac în regiunile silicogene, cu endemie tuberculoasă retardată. Regimurile sînt aceleași, dar se preferă formulele intensive, cu prelungiri peste 6 luni.

Bătrînii alcătuiesc şi ei o grupă de cazuri problemă impunînd adeseori individualizarea regimurilor acordate. Tuberculoza la bătrîni se întîlneşte astăzi mai frecvent decît altădată nu pentru că ar fi crescut în procente, ci pentru că scăderea ei la vîrsta bătrîneții s-a făcut mai lent decît la celelalte vîrste. În același timp, ponderea vîrstei mai avansate (peste 60 ani) în populația generală, în raport cu celelalte grupe de vîrstă, a crescut simțitor. În chimioterapia bătrînilor bolnavi de tuberculoză trebuie ținut cont de multiplele boli asociate care survin după 60 de ani, în special scleroze renale, ciroze hepatice, ulcere, bronşite cronice obstructive, boli de ochi etc. SM se evită în scleroza renală care favorizează acumularea ei în doze toxice, RMP în asociere cu INH sau cu PZM se dau cu prudență în cazurile cu alterări ale parenchimului hepatic; EMB se evită la bolnavii cu diverse oftalmopatii; ulceroşii pot să prezinte reacții digestive la ingerarea prea multor medicamente perorale, îndeosebi la ETM, THT ş.a.

Concomitent, trebuie să se țină seama de psihologia specifică a bătrînilor, care sînt, adeseori, mai nervoşi, mai recalcitranți, care uită să ia medicația prescrisă şi nici nu pot să fie deplasați prea frecvent la dispensar pentru a li se administra în mod strict supravegheat.

În ansamblu, rezultatele tratamentului la această vîrstă sînt mai puțin spectaculoase decît la vîrstele tinere.

Nomazii. Bolnavii de tuberculoză din populațiile nomade, care migrează în interiorul țării în anumite perioade sau în permanență, sînt greu de găsit pentru administrarea şi controlul tratamentelor şi impun

Scanned with OKEN Scanner

măsuri speciale. În Algeria, de exemplu, unde o populație destul de numeroasă de berberi migrează 6 luni pe an pe o anumită rută făcînd aproape înconjurul țării, s-au organizat puncte speciale de întîlnire cu organele sanitare pentru aprovizionarea cu medicamente și verificarea administrării lor.

Navetiștii și flotanții sînt și ei o speță de populație mișcătoare mai dificil de ținut în evidență sub tratament strict supravegheat, cu risc mai ridicat și de îmbolnăvire și de eșec terapeutic.

Și nomazii și navetiștii și flotanții se pretează la aplicarea regimurilor standard, problema lor constînd în necesitatea unor măsuri adecvate de administrare a medicamentelor.

Imigranții. În țările apusene, constituie cazuri problemă și nu dintre cele mai ușoare, și străinii bolnavi de tuberculoză, imigranți din țările în curs de dezvoltare și trăind în condiții de viață și de muncă cu totul nesatisfăcătoare. Ei reprezintă majoritatea bolnavilor din țările gazdă respective, avînd o incidență tuberculoasă de 20—30 ori mai mare, cu forme net mai grave decît în populația autohtonă. Evidența lor în dispensare și asigurarea unor tratamente strict supravegheate sînt greu de realizat. Rezultatele terapeutice sînt mai slabe.

Bolnavii cu bacili atipici. Tratamentul bolnavilor cu micobacterioze date de *m. avium intracellulare, m. kansassii,* sau alte micobacterii atipice patogene, frecvente în unele țări ca S.U.A., Japonia ș.a. se face, în esență, tot cu medicamentele antituberculoase, dar în regimuri individualizate. *M. kansassii* prezintă oarecare sensibilitate și la INH, dar mai ales la ETM, CS, SM. *M. scrofulacaeum* se pretează de asemenea la tratamente cu SM, ETM, VM ș.a. *M. avium intracellulare* și *m. xenopi* (așa-zisa grupa III Runyon) sînt rezistente la majoritatea tuberculostaticelor clasice, necesitînd regimuri pe bază de RMP și EMB. Rezultatele sînt, în ansamblu, mai modeste decît în tuberculoza pulmonară propriu-zisă (cu *m. tuberculosis)* obținîndu-se, totuși — dacă se dă drogul adecvat — negativări ale sputei în jur de 70%. La noi, infecțiile cu micobacterii atipice sînt rare și nu pun încă probleme terapeutice speciale.

Aspecte organizatorice

Este necesar să subliniem încă odată importanța și rolul hotărîtor pe care îl are în chimioterapia antituberculoasă și în mod expres în chimioterapia modernă de scurtă durată, în condiții de program, organizarea aplicării ei cît mai riguroase. Faza de atac a tratamentului din primele 2—3 luni se desfășoară de regulă în staționar, sub supravegherea zilnică a personalului medical. Totuși, și în această fază există posibilitatea de a eluda ingerarea medicamentelor, dacă ele nu sînt administrate chiar în prezența sorei de salon. Cu atît mai mare este posibilitatea *defaulterilor* și necesitatea administrării strict supravegheate a medicației în faza de continuare, care se petrece în condiții ambulatorii, după ieșirea bolnavilor din staționar. Din acest motiv, s-a impus ca tratamentele să nu mai fie lăsate în seama bolnavilor, decît în cazuri

Scanned with OKEN Scanner

de excepție, ci să fie aplicate la sediul dispensarului antituberculos sau al dispensarelor medicale de circumscripție, sub forma de „tratament strict supravegheat" (TSS) consemnat de fiecare dată pe o fișă specială (fișa TSS).

În cadrul actual al integrării acțiunilor antituberculoase în rețeaua sanitară de bază, medicii de circumscripție instruiți de specialiștii ftiziologi, au competența și obligația să facă și aceste tratamente, în special în localitățile urbane fără dispensar antituberculos și, în general, în comunele rurale.

Dacă se lasă bolnavilor sarcina să-și aplice singuri tratamentul, există riscul, demonstrat prin numeroase anchete, ca ei să întrerupă sau să abandoneze administrarea medicamentelor sau să o facă în mod neregulat și ineficient în 30—50% din cazuri.

Există și situații în care bolnavii nu acceptă internarea sau nu este cazul să fie internați și în care tratamentul se aplică de la început ambulator, dar ele nu reprezintă mai mult de 2%. Tratamentul nu se refuză bolnavilor nici în cazul cînd ei nu se internează. Nu se refuză, de asemenea, nici tratamentul prin autoadministrare la domiciliul bolnavilor care, din motive bine justificate (distanțe, starea generală etc.), nu pot să se prezinte de 2 ori pe săptămînă la dispensar. În cele mai multe țări în curs de dezvoltare, care nu dispun de paturile necesare, tratamentele se aplică în mod curent *ab initio* ambulator. Dacă ele sînt strict supravegheate, rezultatele sînt destul de apropiate de cele din staționar.

Pe tot parcursul tratamentului, în staționar și ambulator, se organizează și un fel de monitorizare, bazată pe investigații periodice hepatice, renale, acusticovestibulare, oftalmologice etc., pentru detectarea, eventual prevenirea reacțiilor adverse mai dezagreabile. În funcție de condițiile din teren, investigațiile pot să fie limitate la simptomatici. Cum cele mai multe reacții adverse survin în tratamentele prelungite peste 6 luni, tratamentele moderne de scurtă durată vin și în întîmpinarea acestui inconvenient.

Sînt necesare, în sfîrșit, evaluări repetate, la un an de la începerea tratamentelor și la doi ani după terminarea lor, evaluări cu caracter tehnic (eficacitatea), operațional (acoperirea) și epidemiologic (sterilizarea surselor de infecție). La Seminarul internațional O.M.S. pe tema chimioterapiei antituberculoase de scurtă durată care a avut loc la București (în noiembrie 1984) și la care au participat specialiști de vîrf din acest domeniu, s-a pus un nou accent pe toate aceste aspecte organizatorice.

Concluzia a fost — și aceasta este și concluzia noastră — că regimurile — moderne de chimioterapie de scurtă durată, cea mai importantă achiziție din domeniul ftiziologiei în ultimii 10—15 ani, sînt regimuri de înaltă eficacitate și pot să fie introduse în programul național de prevenire și combatere a tuberculozei, cu condiția să se asigure o organizare eficientă a aplicării lor integrale.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. EAST-AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL — *Lancet*, 1972, 1, 1 079.
2. EAST-AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL — *Lancet*, 1973, 1, 1 131—1 339.
3. EAST-AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL — *Lancet*, 1974, 2, 237—240.
4. EAST AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION — *Lancet*, 1974, 11, 1 100.
5. SECOND EAST-AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL STUDY — *Lancet*, 1974, 2, 1 100—1 106.
6. JINDANI A. — *Bull. U.I.C.T.*, 1976, 1, 53.
7. SECOND EAST-AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL STUDY — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1976, *114*, 471—475.
8. SWAI O. B. — *Bull. U.I.C.T.*, 1978, 53, 254—255.
9. ALUOCH J. A. — *Bull. U.I.C.T.*, 1978, 53, 256—257.
10. EAST-AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL — *Lancet*, 1978, 2, 334—338.
11. POCH S. C. — *Bull. U.I.C.T.*, 53, 259.
12. SINGAPORE TUBERCULOSIS SERVICE/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1979, *119*, 579—585.
13. SINGAPORE TUBERCULOSIS SERVICE/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL — *Tubercle*, 1982, *63*, 95.
14. THIRD EAST-AFRICAN/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL STUDY — *Tubercle*, 1980, *61*, 59—69.
15. HONG-KONG TUBERCULOSIS TREATMENT SERVICES/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL — *Tubercule*, 1975, *56*, 81—96.
16. HONG-KONG TUBERCULOSIS TREATMENT SERVICES/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1977, *115*, 727—735.
17. HONG-KONG CHEST SERVICE/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1978, *118*, 219—227.
18. DUBRA F. — *Bull. U.I.C.T.*, 1976, *51*, 61.
19. KREIS B., PRETET S., BIRENBAUMG J., GUIBOUT P. și colab. — *Bull. U.I.C.T.*, 1976, *51*, 71—75.
20. BROUET G., ROUSELL G. — *Rev. franc. Mal. Resp.*, 1977, suppl., 1, 5.
21. ZIERSKI M., BEK EUGENIA, MARY W. LONG, DIXIE E. SNIDER jr. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1981, *124*, 3, 249—251.
22. ZIERSKI M., BEK EUGENIA, LONG W. MARY, SNIDER DIXIE E. jr. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1980, *122*, 879—889.
23. TRIPATHY S. P. — *Bull. U.I.C.T.*, 1982, *58*, 2, 97—101.
24. TRIPATHY S. P. — *Bull. U.I.C.T.*, 1982, *57*, 1, 24.
25. QUILICI B., DE MELO F. A. F., NÈTO J. I. și colab. — *Bull. U.I.C.T.*, 1982, *57*, 1, 18.
26. ANASTASATU C., BERCEA O., CORLAN E. și colab. — *Pneumoftiziologia*, 1977, *26*, 4, 193—205.
27. ANASTASATU C., BERCEA O., CORLAN E. — *Archives de l'Union Med. Balcanique*, București, 1977, *15*, 945—946.
28. ANASTASATU C., BERCEA O., CORLAN E. — La pyrazinamide dans les régimes antituberculeux de courte durée, Symposium de Pyrazinamide d'Alger, 1—2 aprilie, 1979.
29. ANASTASATU C., BERCEA O., CORLAN E. și colab. — *Bull. U.I.C.T.*, 1979, *54*, 28—29.

Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi în pneumopatiile interstiţiale de cauză necunoscută

O. BERCEA

Introducere. Patologia cronică a interstiţiului alveolar cuprinde un grup numeros şi eterogen de entităţi morbide de cauză cunoscută sau, mai frecvent, necunoscută. Peste 100 agenţi etiologici ai pneumopatiilor interstiţiale pot fi identificaţi prin anamneză, examen obiectiv şi teste paraclinice adecvate (pulberi minerale, pulberi organice, fumuri şi gaze toxice, radiaţii ionizante, medicamente ş.a.), dar în practica medicală cauza bolii rămîne *necunoscută* în două treimi din cazuri.

Deşi, prin comparaţie cu alte boli cronice ale tractului respirator (BPOC, cancer, tuberculoză), pneumopatiile interstiţiale de cauză necunoscută (PICN) au o prevalenţă relativ redusă (în SUA: 5—10‰ locuitori) studiul acestui grup de afecţiuni polarizează de mai mulţi ani atenţia specialiştilor, clinicieni şi oameni de laborator din numeroase ţări. Actualitatea problemei se justifică nu numai prin „misterul etiologic" pe care afecţiunile în cauză continuă să-l reprezinte, dar şi prin progresele notabile realizate în cunoaşterea structurii, biochimiei şi imunologiei interstiţiului pulmonar, ca şi prin aportul substanţial de informaţie datorat unor metode moderne de investigaţie (lavajul bronhoalveolar, imunofluorescenţa, scintigrafia cu Ga-67, dozarea angiotensin-convertazei ş.a.).

La fel de important este însă şi faptul că fibrozele pulmonare idiopatice sînt afecţiuni invalidante, generatoare de insuficienţă respiratorie progresivă şi grevate de o letalitate ridicată. Aceste particularităţi îşi găsesc explicaţia în faptul că boala afectează selectiv structurile direct implicate în schimbul gazos alveolocapilar şi că termenul final al procesului patologic este fibroza extensivă a interstiţiului, cu pierderea de unităţi funcţionale alveolare şi capilare, mergînd pînă la distrugerea arhitecturii pulmonare.

Potenţialul fibrogen redutabil al procesului patologic revelat de datele radioclinice, funcţionale respiratorii şi necroptice a justificat eti-

Scanned with OKEN Scanner

chetarea inițială a bolii drept „fibroză interstițială difuză a plămînilor" (Hamman și Rich, 1935). După 1960, studiul biopsiilor pulmonare chirurgicale a arătat că fibroza este precedată de o etapă „inflamatorie". Drept urmare, denumirile de „alveolită fibrozantă criptogenă" (Scadding, 1964 ; Scadding și Hinson, 1967) și „pneumonie interstițială cronică" (Liebow, Steer și Billingsley, 1965) au căpătat o circulație mult mai largă.

Persistă, totuși, în în literatură o oarecare dezordine terminologică, vechile denumiri fiind folosite alternativ cu cele mai noi, deseori în forme convențional simplificate („pneumopatii interstițiale de cauză necunoscută", „fibroză pulmonară idiopatică", „pneumonie interstițială idiopatică", „fibroză pulmonară difuză" ș.a.). În toate aceste denumiri caracterul *interstițial, cronic, difuz* și generator de *fibroză* al bolii este, în cazul omisiunii termenului respectiv, subînțeles.

În cele ce urmează, în acord cu datele din literatură, vom izola din grupul pneumopatiilor interstițiale de cauză necunoscută (PICN), fibrozele pulmonare idiopatice (FPI), care afectează în exclusivitate plămînul, atribuind altor afecțiuni, deseori cu localizări multisistemice, denumirea specifică general acceptată (de exemplu : sarcoidoză, histiocitoză X etc.).

Interstițiul alveolar normal

Plămînul normal conține 300 $\times$ 10^6 alveole dispuse în „ciorchini" la capătul bronhiolelor terminale. Alveolele tipice au un diametru intern de 200—300 μm și pereți groși de 5—10 μm.

Peretele alveolei este alcătuit din epiteliul alveolar, endoteliul capilarelor pulmonare și interstițiul alveolar. Interstițiul este delimitat de membranele bazale epiteliale și capilare, membrane care fuzionează în zonele de contact ale capilarelor cu spațiile aeriene (suprafața de schimb gazos) ; interstițiul este format dintr-o *matrice conjunctivă* și din *fibroblaste*.

Matricea conjunctivă are drept componente principale *colagenul* de tip I și III (prezent în proporția 2 : 1), *elastina, proteoglicanii interstițiali* și *fibronectina*.

Colagenul interstițial (tip I și III) la un loc cu colagenul din membranele bazale (tip IV) reprezintă 65% din masa totală a țesutului conjunctiv parenchimatos, iar elastina 35%, proteoglicanii fiind mult mai slab reprezentați (sub 1%). Colagenul și elastina participă la edificarea sistemului de fibrile și fibre ce constituie textura acelulară a interstițiului pulmonar, proteoglicanii (acid hialuronic, condroitin-4-sulfat, condroitin-6-sulfat, dermatansulfat și heparinheparansulfat) interacționează cu colagenul prin lanțurile laterale polizaharidice asigurînd stabilitatea structurală a interstițiului, iar fibronectina (proteină aderentă la suprafețele celulare) leagă fibroblastele de componentele matricei.

Fibroblastele însumează în plămînul normal 37% din totalul celulelor parenchimale și reprezintă aproape 2/3 din volumul interstițiului. La un loc, matricea conjunctivă și fibroblastele reprezintă 50% din

Scanned with OKEN Scanner

volumul peretelui alveolar. Interstițiul alveolar definește forma alveolelor și în mare măsură proprietățile mecanice ale plămînului.

Epiteliul alveolar este format dintr-un singur strat de celule așezat pe o membrană bazală subțire și continuă. Membrana bazală conține colagen de tip IV, laminină (glicoproteină care mediază legarea celulelor epiteliale de colagenul IV) și alte molecule, inclusiv proteoglicani. O treime din celulele epiteliale sînt pneumocite de tip I, care acoperă peste 90% din suprafața epitelială. Restul de 10% sînt pneumocite de tip II, celule cuboidale, care secretă surfactantul alveolar.

Endoteliul capilar are un strat unic de celule endoteliale situate pe o membrană bazală continuă.

Studiul structurii și funcției *colagenului*, componentă majoră a matricei conjunctive interstițiale și, în același timp, element central al proceselor patologice fibrogene a făcut importante progrese în ultimii 20 de ani. Se știe în prezent că biosinteza lanțurilor polipeptidice, care intră în structura diferitelor tipuri de colagen derivă din informația conținută într-un set unic de gene legate structural. Etapele boisintezei și organizării colagenului în structuri funcționale sînt redate în tabelul 42 și fig. 30, iar tipurile de colagen cunoscute în tabelul 43.

TABELUL 42

Etapele sintezei colagenului (după Miller, 1983)

1. Lanț de preprocolagen. Produs inițial, format prin translația unui mARN specific.
2. Lanț de procolagen. Produs final al translației mARN specific.
3. Procolagen. Moleculă precursoare formată prin unirea a trei lanțuri de procolagen (în reticulul endioplasmic).
4. Colagen. Moleculă formată prin prelucrarea procolagenului (extracelular).
5. Fibra (fibrila) de colagen. Element funcțional format prin precipitarea și alinierea laterală precisă a moleculelor de colagen (tip I, II și III).
6. Agregatul de colagen. Rețea funcțională formată prin legarea cap la cap a moleculelor de colagen (tip IV).

Sinteza lanțurilor X de procolagen are loc *intracelular*, iar molecula de procolagen se formează prin alinierea și „încolăcirea" a trei asemenea lanțuri. Rezultă o structură de triplu helix, cu o terminație carboxilică la un capăt și una aminică la celălalt, care rămîn — ambele — nestructurate helicoidal.

Transformarea moleculelor de procolagen I—III în molecule de colagen se realizează *extracelular* (după secreția procolagenului din celule în mediul extracelular), procesul fiind catalizat de două proteaze (procolagen-C-proteaza și procolagen-N-proteaza), care induc desfacerea regiunilor terminale. În cursul conversiunii procolagenului în colagen, se pierde, astfel, cam o treime din masa moleculei de procolagen. Prin alipirea laterală („în pachet") a moleculelor individuale de colagen se

Scanned with OKEN Scanner

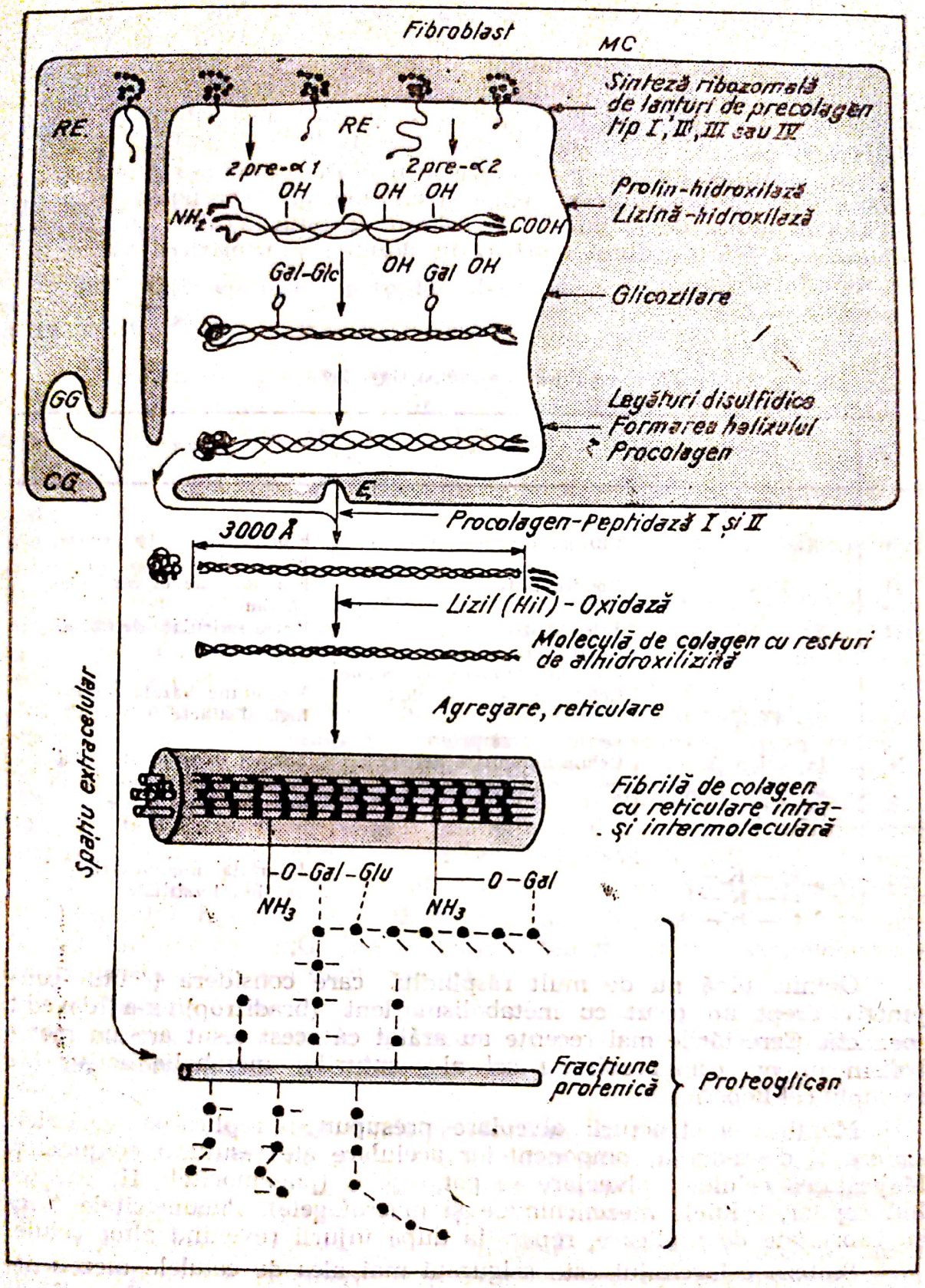


Fig. 30. — Etapele sintezei colagenului (după Cottier, 1980 și Miller, 1983, modificat). MC = Membrană celulară. RE = Reticul endoplasmic. CG = Complex Golgi. E = Exocitoză. GG = Glicozaminoglicani.

Scanned with OKEN Scanner

formează *fibrele* de colagen (entități funcționale). Ele sînt structuri pseudocristaline, în care moleculele sînt deplasate axial una față de cealaltă cu o distanță determinată. Ultima etapă a organizării agregatelor de colagen este constituită de legarea transversală *(cross-linking)* a moleculelor individuale de colagen prin legături covalente, legare care conferă agregatelor rezistență la tensiune caracteristică țesutului fibros.

În structura lanțurilor de procolagen intră reziduuri ale aminoacizilor glicină, prolină, hidroxiprolină și cisteină, al căror număr și poziție în lanț diferă de la un tip de colagen la altul. Prolina și hidroxiprolina sînt folosite drept *markeri* în dozarea și urmărirea variațiilor lui cantitative.

TABELUL 4

Chimia și biologia colagenilor (după Gay, 1983)

Tip	*Chimie*	*Sediu celular*	*Structuri*
		Colageni interstițiali	
I	$[\alpha_1(I)]_2\ \alpha_2(I)$	Fibroblaste	Fibrile mari de țesut conjunctiv dens
II	$[\alpha_1(II)]_3$	Condroblaste	Fibrile fine în cartilajele hialine
III	$[\alpha_1(III)]_3$	Fibroblaste Celule reticulare	Rețea reticulară de fibrile fine
		Colagenii membranelor bazale	
IV	$[\alpha_1(IV)]_3$ $[\alpha_2(IV)]_3$	Celule endo- și epiteliale	Membrane bazale morfologic distincte
		Colageni pericelulari	
V	$[\alpha_1(V)]_2\ \alpha_2(V)$ $[\alpha_1(V)\alpha_2(V)\ \alpha_3(V)]$ $[\alpha_1(V)]_3$	Celule musculare netede, miofibroblaste etc.	Schelet exocitar de tipul membranelor bazale (membranelor bazale (membrane pericelulare)
		Colageni de legătură	
VI	40 — K — A 40 — K — B_1 40 — K — B_2		Interfața membranelor bazale interstițiale

Opinia, pînă nu de mult răspîndită care considera țesutul conjunctiv drept un țesut cu metabolism lent (braditrop) s-a dovedit inexactă. Cercetările mai recente au arătat că acest țesut are un metabolism intens, comparabil cu cel al țesuturilor metabolic active (de exemplu cel hepatic).

Menținerea structurii alveolare presupune : replicarea celulelor, sinteza și degradarea componentelor acelulare ale țesutului conjunctiv. Majoritatea celulelor alveolare se pot replica (pneumocitele II, endoteliul capilar, celulele mezenchimale și macrofagele). Pneumocitele I nu au capacitate de replicare, reparația după injurii revenind altor celule.

Sinteza colagenului este asigurată mai ales de celulele mezenchimale (fibroblaste) și, în măsură mai mică, de pneumocite (I și II) și de celulele endoteliale. Schimbarea, în condiții patologice, a populației celulare poate schimba, în consecință, compoziția interstițiului. Structura

Scanned with OKEN Scanner

interstițiului alveolar este asigurată prin echilibrul dintre sinteza și degradarea componentelor matricei conjunctive. Se știe că peste 25% din colagenul sintetizat de celulele pulmonare este distrus intracelular în 4 ore, fără intervenția colagenazei (vezi mai sus). Colagenaza este o enzimă specifică, secretată de macrofagele alveolare, leucocite și probabil chiar de celulele pulmonare. Atît macrofagele cît și leucocitele pot secreta și numeroase alte enzime distructive. Distrucția este compensată de sinteza continuă, dar și de antiproteaze (α-1-antitripsină, α_2-macroglobulină) sau de alte enzime.

Inflamația cronică a pereților alveolari (alveolita)

Lista PICN cuprinde 35 entități morbide distincte, cu trăsături clinice și morfologice precis definite. Toate sînt, în lumina cercetărilor recente, stări morbide cronice de tip inflamator a căror primă manifestare este infiltrarea cu celule inflamatorii a tractului respirator distal. Pentru acest tip de inflamație cronică s-a adoptat termenul de „alveolită", deși procesul patologic depășește de regulă limitele stricte ale teritoriului alveolar, interesînd și structurile contigue (bronhiole, arteriole, venule).

Alveolele pulmonare conțin în mod *normal* un număr de *celule inflamatorii* (celule „efectoare"), cu rol esențial în procesele inflamatorii și imune. Aceste celule (aproximativ 80 pe alveolă) se află atît în interstițiu, cît și pe suprafața epitelială a alveolei. Peste 90% din ele sînt *macrofage alveolare* cu o durată de viață de luni sau ani, în majoritate provenite din monocitele sanguine, care migrează prin peretele alveolar. Restul de 10% din celulele efectoare sînt, aproape toate, *limfocite* T și B cu o repartiție pe subpopulații similară cu cea din sînge, dar cu o ușoară preponderență a limfocitelor T. Leucocitele *polinucleare* sînt rare în plămînul normal ($< 1\%$). Toate celulele inflamatorii menționate se află, la individul sănătos, în stare de cviescență (neactivate).

Filmul lichid care acoperă epiteliul alveolar conține în afara surfactantului alveolar, IgG, IgA și majoritatea fracțiunilor complementului cu excepția C_5 (nivel foarte scăzut).

Inflamația cronică a pereților alveolari se manifestă prin : a) creșterea marcată a numărului celulelor efectoare ; b) restructurarea proporțiilor normale ale tipurilor acestor celule și c) activarea celulelor efectoare.

Creșterea numărului celulelor efectoare se realizează prin proliferarea locală și prin migrația celulelor efectoare din sînge. Rezultă infiltrația celulară a interstițiului, asociată deseori cu acumularea de celule la suprafața epiteliului alveolar.

Mai caracteristică este însă restructurarea formulei procentuale a tipurilor de celule efectoare, restructurare care suprimă predominanța masivă a macrofagelor întîlnită la normali, aducînd pe primul plan și alte tipuri celulare. Formula celulară patologică nu este însă stereotipă, ci diferită și caracteristică în funcție de tipul de pneumopatie intersti-

Scanned with OKEN Scanner

țială (alveolită idiopatică, sarcoidoză, histiocitoză X etc.). Modificările respective nu se însoțesc de modificări paralele ale formulei sanguine.

Activarea celulelor efectoare joacă un rol de prim plan în determinarea profilului bolilor interstițiului pulmonar. Macrofagul alveolar, deși capabil să elibereze o serie de mediatori cu acțiune nocivă asupra pereților alveolari, rămîne în stare de cviescență cît timp nu este activat de stimuli exogeni. În plus, natura acțiunii nocive depinde de tipul de mediator eliberat (factor chemotactic, factor de activare a limfocitelor T).

Alveolita debutează, de regulă, prin alterări structurale discrete ale pereților alveolari (îngroșare și distorsionare prin infiltrație celulară și edem). Ulterior, degradarea progresivă a țesutului pulmonar are drept elemente caracteristice :

a) pierderea de pneumocite I și celule endoteliale capilare, ambele mai sensibile la noxele exo- și endogene ;

b) proliferarea pneumocitelor II și fibroblastelor interstițiale, mai rezistente la noxe ;

c) acumularea de colagen I.

Colagenul interstițial și membranele bazale sînt relativ rezistente la degradarea enzimatică (proteaze). Totuși, neutrofilele activate au un potențial nociv marcat pentru matricea conjunctivă alveolară, datorită enzimelor foarte active pe care le eliberează (colagenaza care poate degrada colagenul I și o elastază care poate degrada toate componentele conjunctive ale peretelui alveolar).

Pe de altă parte, capacitatea de regenerare a unităților alveolare este limitată. Pneumocitele I nu se pot replica, dar pot fi înlocuite cu pneumocite II, care ulterior se pot diferenția în pneumocite I numai dacă agresiunea nu este prea intensă. Dacă diferențierea menționată nu este posibilă (injurie severă și cronică) se produce o reepitelizare a alveolei cu pneumocite II pornind de la bronhiolele respiratorii distale. Condiția pentru repopularea epiteliului alveolar pare a fi integritatea membranei bazale, care, însă, în stadiile avansate ale bolii este și ea afectată.

Fibroza alveolară

Fibroza pereților alveolari intervine în cazul cînd acțiunea agentului patogen este suficient de intensă și de prelungită în timp pentru ca regenerarea structurilor alveolare să nu mai fie posibilă. Ea are drept trăsătură caracteristică îngroșarea interstițiului alveolar prin creșterea numărului de fibroblaste și a cantității de colagen I produs de fibroblaste (80—90% din colagenul produs de fibroblaste este de tipul I). Acumularea fibroblastelor în peretele alveolar pare a fi indusă de macrofagele alveolare activate, care eliberează cantități crescute de fibronectină, chemotactică pentru fibroblaste. Fibronectina leagă fibroblastele de componentele matricei conjunctive și contribuie la replicarea acestor celule. În general, reacția fibrogenă pare a fi cu atît mai intensă cu cît injuria tisulară este mai brutală și mai prelungită.

Scanned with OKEN Scanner

Fibronectina este o glicoproteină identificată în matricea extracelulară, sînge și diferite celule și țesuturi (endotelii, macrofage, plămîn ș.a.). Funcția ei normală este încă incomplet clarificată, dar se admite că joacă un rol în agregarea celulelor între ele și în adeziunea celulă-substrat (proteină „adezivă"). În plămînul normal, este prezentă în lichidul de lavaj bronhoalveolar, macrofagele alveolare și, predominant, în membranele bazale. Fibronectina crește cantitativ în plămînul fumătorilor și în plămînul fibrotic. Ea este găsită în special în membranele bazale, dar și pe suprafața bazală a celulelor endoteliale și pe colagenul interstițial. În fibroza pulmonară idiopatică, lichidul de lavaj bronhoalveolar conține de 2—4 ori mai multă fibronectină decît normal, constatare verificată și în sarcoidoza interstițială, precum și în alte boli interstițiale. Prin contrast, nivelul plasmatic al fibronectinei rămîne în limite normale, ceea ce sugerează o sinteză pulmonară a fibronectinei sau sechestrarea substanței în plămîn. Fibronectina din lichidul de lavaj bronhoalveolar se leagă de colagen și este antigenică pentru anticorpii antifibronectină plasmatică. Macrofagele alveolare recoltate de la bolnavii fibrotici produc de 7—22 ori mai multă fibronectină/celulă/oră decît cele ale indivizilor normali. Creșteri maximale s-au observat la bolnavii cu fibroze pulmonare idiopatice. Fibronectina este chemoatractantă pentru fibroblaste.

Cele de mai sus sugerează că fibronectina ar putea juca un rol important, pentru moment insuficient elucidat, în patogeneza fibrozelor interstițiului pulmonar.

Pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică prezintă pe secțiunile histologice (biopsice) aspecte de depunere excesivă a colagenului, evidențiate prin colorații speciale. Analiza biochimică a țesutului pulmonar nu confirmă însă datele histologice, iar la pacienții din această categorie nu s-a putut evidenția o sinteză crescută a colagenului. În consecință, s-a emis ipoteza că în fibroza pulmonară idiopatică s-ar produce o simplă distorsionare a colagenului (redistribuire cu neuniformitate) sau o deviere a tipurilor normale de colagen, modificări care conduc la o colorabilitate crescută, prin colorațiile uzuale ale colagenului.

S-a obiectat, însă, că biopsia pulmonară nu constituie un material adecvat pentru studiul creșterii conținutului de colagen a întreg plămînului, deoarece concentrația colagenului pe unitatea de greutate uscată a plămînului poate rămînea nemodificată (deși s-a produs acumulare de colagen) atunci cînd paralel a crescut și masa fracțiunii necolagenice a structurii alveolare (celule și componente biochimice acelulare). În consecință, problema a fost studiată pe animale de experiență, la care intervin „erorile de eșantionaj" menționate.

În fibroza pulmonară *experimentală*, conținutul plămînului în colagen și sinteza acestuia cresc semnificativ. Modelele experimentale curente folosesc drept animale de experiență șoarecele, cobaiul, iepurele, cîinele și, cel mai frecvent, șobolanul, iar drept agenți fibrozanți radiațiile ionizante, bleomicina, paraquatul, pulberea de cuarț (sau cuarț + cărbune), sulfatul de cadmiu, sulfatul de plumb, adjuvantul Freund complet sau incomplet ș.a.

Studii ultramicroscopice și histoenzimatice recente au arătat că la animal, indiferent de agentul fibrozant folosit și de specia animală, se

Scanned with OKEN Scanner

observă *constant* proliferarea pneumocitelor II (transformarea cubică a epiteliului alveolar) și acumularea în lumenul alveolar de macrofage. Atunci cînd pneumocitele II sînt numeroase, în alveole se acumulează corpi lamelari și structuri reticulare osmiofile (surfactant). Pneumocitele II produc un exces de surfactant alveolar, fapt care sugerează că proliferarea lor ar fi un răspuns compensator nespecific la hipoventilație (prevenirea colapsului alveolar), iar acumularea de macrofage o reacție la producția crescută de surfactant (fagocitarea și înlăturarea corpilor lamelari, care stagnează în lumenul alveolar).

Această interpretare este însă contrazisă de faptul că lichidul de lavaj bronhoalveolar (LBA) recoltat de la bolnavii cu fibroză pulmonară idiopatică (FPI) este, după unii, autori, relativ sărac în fosfatidilcolină, principalul component fosfolipidic al surfactantului. Discordanța menționată nu este, pentru moment, explicată.

În ultimii ani, s-a demonstrat că moleculele native și denaturate de colagen, unele secvențe din structura colagenilor și procolagenilor, ca și peptidele necolagenice asociate colagenului, pot induce *răspunsuri imune* humorale și celulare. S-au descris determinanți antigenici ai moleculei de procolagen și colagen în regiunea terminală carboxilică și în cea aminică.

Probleme de patogeneză

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) a fost descrisă inițial de Sandoz (1907), dar a rămas ignorată pînă în 1935 cînd Hamman și Rich au publicat primele patru cazuri.

Studiul histopatologic al biopsiilor pulmonare a stat la baza diferențierii varietăților de „pneumonie interstițială comună" (identică cu „fibroza interstițială difuză a plămînilor" studiată de Hamman și Rich), o pneumonie interstițială descuamativă, diferențiere propusă de Liebow și colab. (1965). Aceste varietăți ar reprezenta entități distincte nu numai sub aspect histopatologic, dar și sub aspect radioclinic, prognostic și al răspunsului la corticoterapie, mai frecvent favorabil pentru varietatea „descuamativă".

Aspectul de pneumonie interstițială descuamativă poate fi însă întîlnit și în alte pneumopatii interstițiale sau neinterstițiale de cauză cunoscută sau necunoscută (alveolita fibrozantă criptogenică, histiocitoza X, boala reumatoidă, fibroze pulmonare medicamentoase, leziuni neoplazice, pneumonii în curs de organizare), astfel încît clasificarea Liebow nu a putut înlocui termenul generic de „fibroză pulmonară idiopatică" sau „alveolită fibrozantă criptogenică", iar pneumoniei interstițiale descuamative i s-a contestat, tot mai frecvent, calitatea de entitate morbidă autonomă, considerîndu-se că traduce mai degrabă un anumit stadiu al fibrozei interstițiale difuze (FID) și/sau o anumită modalitate de răspuns a parenchimului pulmonar la variatele injurii la care este expus. S-a subliniat, de asemenea, faptul că edificarea de entități morbide pe baza histopatologiei unor fragmente mici de țesut (biopsiile pulmonare) trebuie privită cu rezerve, cunoscută fiind varietatea lezională întîlnită în plămîn într-o aceeași entitate morbidă.

Scanned with OKEN Scanner

Sub aspect patogenetic, alveolita pare a fi manifestarea *inițială* a FID. Acest lucru este sugerat de faptul că biopsiile pulmonare evidențiază aspecte histopatologice diferite în stadiile precoce ale bolii față de cele mai tardive, și anume : inflamația intensă + alterări fibrotice în stadiile precoce și alterări fibrotice importante + inflamație mai puțin evidentă în cele tardive. Răsunetul funcțional al leziunilor este mai sever la bolnavii cu aspecte inflamatorii intense și persistente și mai redus la cei cu alveolită persistentă dar discretă. S-a semnalat, de asemenea, că la copiii bolnavilor cu fibroză pulmonară familială LBA evidențiază frecvent alveolita, chiar în absența simptomelor și anomaliilor radiologice.

O contribuție importantă la progresul cunoștințelor privind patogeneza FPI a avut-o practica metodei lavajului bronhoalveolar (LBA). La bolnavii încă netratați, această metodă evidențiază un tip de alveolită caracterizat prin creșterea numărului celulelor efectoare și modificarea formulei celulare prin creșterea proporției de neutrofile (~ 20% față de < 1%) și eozinofile (~ 5% față de 0%) astfel încît populația celulară apare alcătuită din macrofage (68%), neutrofile (~ 20%) și din limfocite și eozinofile în proporții mai mici (tabelele 44 și 45).

TABELUL 45

Concentrația tipurilor celulare în lichidul de LBA (x 10^6 100 ml lichid) în FPI și sarcoidoză (după Hunninghake și colab. 1981)

Celule	*Normali*	*FPI*	*Sarcoidoză*	
			activă	*inactivă*
Macrofage	9,3	15,8	32,4	17,0
Limfocite	0,7	1,1	27,0	3,3
Limfocite T	0,51	0,81	24,8	2,9
T — „helper"	0,23	0,36	20.8	1,3
T — supresoare	0,12	0,20	1,9	1,0
Limfocite B	0,05	0,08	1,0	
Neutrofile	0,1	4,0	<0,6	<0,2

TABELUL 45

Proporțiile tipurilor celulare în lichidul de LBA la normali și la bolnavii cu FPI, sarcoidoză și histiocitoză x (după datele lui Crystal și colab., 1984)

Celule	*Normali*	*FPI*	*Sarcoidoză*	*Histiocitoză X*)*
Macrofage	90%	68%	55%	70%
Limfocite	10%	7%	40%	5%
Neutrofile	<1%	20%	1%	2%
Eozinofile	–	5%	4%	2%

*) 2—20% celule Langerhans („X")

Scanned with OKEN Scanner

Ocazional trec pe primul plan limfocitele sau eozinofilele. Mai recent, s-a observat că în lichidul de LBA există în număr mic și bazofile, iar studiile morfologice au arătat că densitatea mastocitelor este de 18 ori mai mare decît la normali.

Scintigrama cu Ga-67 este pozitivă la 70% din cazuri, ea prezentînd, de regulă, o hiperfixație difuză și limitată la parenchimul pulmonar. Izotopul pare a fi preluat mai ales de macrofage și, în măsură mai mică, de neutrofile.

Concepțiile actuale (în mare măsură ipotetice) asupra patogenezei FPI pun accentul pe rolul primordial al celulelor efectoare în declanșarea procesului alveolitic, care — în continuare — determină injuria tisulară generatoare de fibroză (fig. 31).

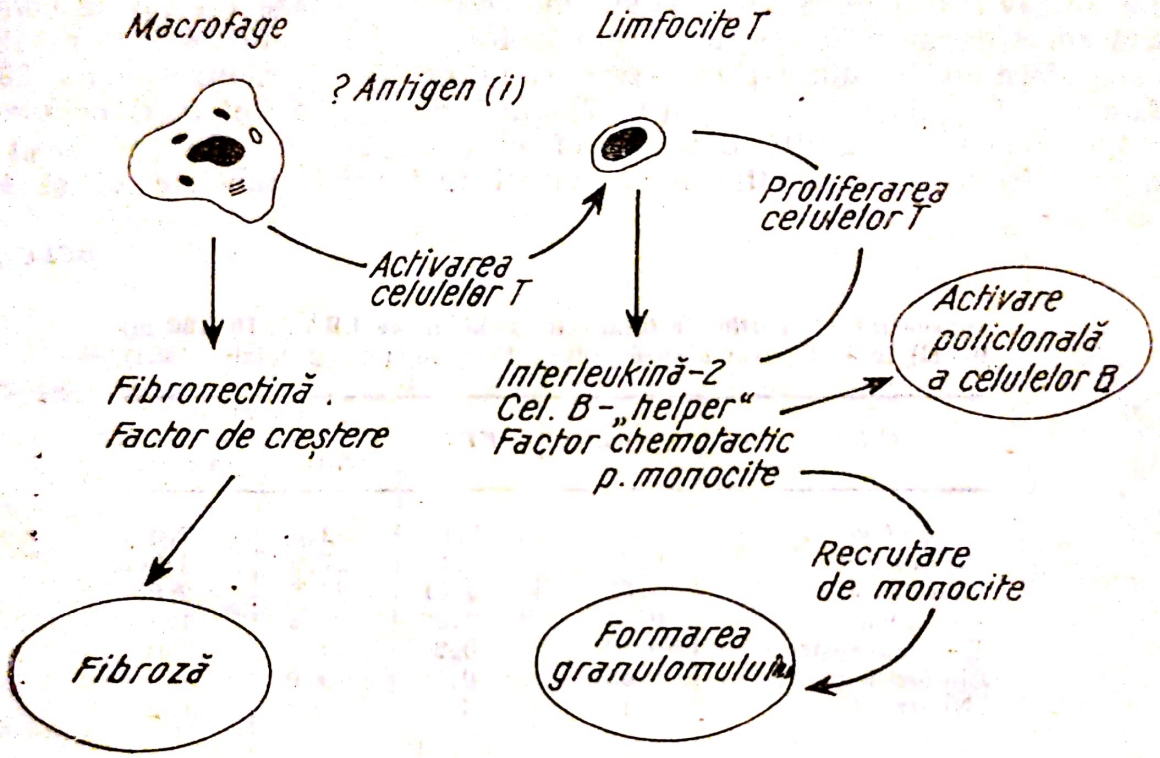


Fig. 31. — Patogeneza fibrozei pulmonare idiopatice (după Crystal și colab., 1984).

Rolul central pare a reveni *macrofagului* alveolar activat care comandă, prin eliberarea de factori chemotactici, afluxul de neutrofile și, în mai mică măsură, de monocite sanguine și eozinofile.

Macrofagele alveolare sînt foarte probabil stimulate (activate) de complexele imune, evidențiate frecvent în sînge și în țesutul pulmonar (biopsiat) la bolnavii cu FPI activă. Macrofagele alveolare acționează în FPI nu numai recrutînd celule inflamatorii (neurofile, monocite, eozinofile) dar și direct (citotoxic) asupra parenchimului pulmonar. În plus, ele stimulează prin mediatori proliferarea fibroblastelor și, implicit, sinteza colagenului și contribuie la creșterea cantității de fibronectină din țesutul pulmonar.

Complexele imune din tractul respirator distal rezultă din unirea antigenului (necunoscut) cu imunoglobulinele produse de limfocitele B.

Scanned with OKEN Scanner

Proporția limfocitelor B din plămîn rămîne normală în FPI, dar cifra lor absolută crește odată cu creșterea globală a populației de celule efectoare (vezi mai sus). Există dovezi că producția locală de imunoglobuline este crescută în FPI, deși în sînge subpopulația limfocitară B și concentrația IgG rămîn normale. Întreg procesul apare ca limitat la plămîn și, poate, ca rezultat al unor anomalii imune sistemice, manifestate la nivelul plămînului.

Se presupune că imunoglobulinele locale sînt dirijate în FPI, împotriva componentelor matricei conjunctive interstițiale, recunoscute drept antigeni. În acest sens pledează anomaliile cantitative și morfologice ale colagenului observate în FPI, precum și faptul că limfocitele pacienților eliberează limfokine, dacă sînt stimulate cu colagen I.

Limfocitele T sînt crescute în cifră absolută (nu însă și în proporție) în plămînul bolnavilor cu FPI. Datele cunoscute sugerează că limfocitele T rămîn la acești bolnavi *cviescente :* ele nu secretă spontan limfokine, iar proporția de celule „helper" și supresoare sînt normale.

Neutrofilele acumulate masiv în plămîn constituie, potrivit cunoștințelor actuale, un important factor de lezare a celulelor parenchimatoase prin secreția de substanțe oxidante, colagenază, elastază și alte proteaze. Acțiunea cea mai nocivă pare a fi cea anticolagenică (colagenul I), deoarece protecția enzimatică anticolagenazică a plămînului este foarte slabă, în timp ce cea antielastazică este mai bine reprezentată Totuși, relativ frecvent la bolnavii cu FPI se identifică fenotipul MZ α_1-antitripsină, ceea ce sugerează că, la o parte din acești bolnavi, elastaza leucocitară poate leza structura interstițială. În plus, proteazele neutrofilelor pot distruge fibronectina, fapt sugerat de prezența în LBA a fragmentelor de fibronectină (degradare *in vivo).*

Eozinofilele, prezente în proporție mai mică, pot și ele elibera mediatori nocivi pentru celulele parenchimului pulmonar, dar în măsură mult mai mică decît neutrofilele. Eozinofilele eliberează de asemenea o colagenază anticolagen I și II. În sfîrșit, unele date sugerează că bazofilele și mastocitele pot contribui de asemenea la lezarea țesutului pulmonar în FPI.

Rolul complementului este încă neelucidat dar, pînă în prezent, lipsesc dovezile că el ar interveni în patogeneza FPI.

Cauza *primară* a FPI rămîne necunoscută. Nu este exclus, după unele păreri, că boala să afecteze o proporție relativ redusă de persoane cu anumite particularități ale răspunsului imun, la care procesele inflamatorii declanșate de o gamă variată de noxe ale tractului respirator distal progresează și se autoîntrețin prin mecanisme *autoimune.* La șobolani, s-au putut produce leziuni pulmonare în mare măsură analoage celor umane prin instilarea intratraheală de ser de iepure antiplămîn de șobolan. La bolnavii cu FPI se evidențiază frecvent în sînge factorul reumatoid, factorul antinuclear și anticorpi fixatori de complement, fără specificitate de organ, iar limfocitele T din sîngele bolnavilor cu FPI recunosc o serie de componente *self,* care includ colagenul și ADN, reacționînd la expunerea la aceste componente prin eliberarea de limfokine (factor de inhibiție a migrației, factori citotoxici).

Rolul factorilor *genetici* în etiopatogeneza FPI este încă neclar. Mai mulți autori au publicat cazuri cu FPI familiale, care sugerează o transmisie autozomal dominantă cu penetranță incompletă. Boala a fost identificată și la gemeni monozigoți, care au trăit separat din copilărie, ceea ce face improbabil rolul etiologic al noxelor exogene. Încercările de a se identifica unele relații între HLA și FDI nu au condus la rezultate concludente.

Sarcoidoza. Sarcoidoza este o granulomatoză multisistemică, de cauză necunoscută, caracterizată histologic prin prezența de granuloame epitelioide necazeificate în organele afectate. Majoritatea bolnavilor (peste 90%) au determinări pulmonare, 20—25% prezintă o amputare permanentă a funcției respiratorii, iar 5—10% mor din cauza complicațiilor bolii. În plămîn, granuloamele sarcoidotice sînt situate în pereții alveolelor, bronhiolelor și vaselor sanguine. Epiteliul alveolar rămîne de regulă normal. Tabloul fibrozei pulmonare difuze se întîlnește la 20—25% din pacienți.

LBA evidențiază la bolnavii cu sarcoidoză activă încă netratați un tip de alveolită în care predomină *limfocitele,* în special limfocitele T și macrofagele. La fel ca în alte boli interstițiale, celulele efectoare cresc și în cifră absolută de aproximativ 3—5 ori (tabelele 44 și 45).

În patogeneza sarcoidozei, formarea granulomului este indusă de prezența limfocitelor T și macrofagelor alveolare activate, care se acumulează în tractul respirator distal și eliberează mediatori (fig. 32)

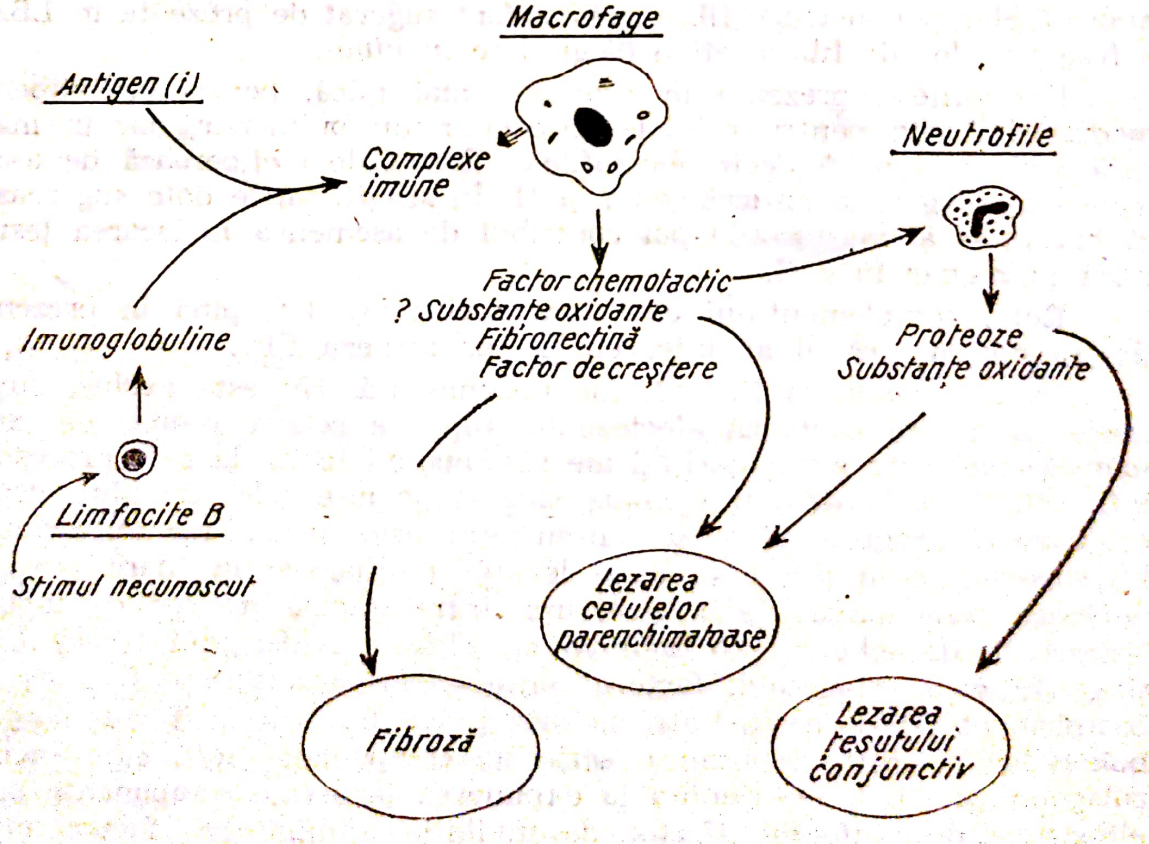


Fig. 32. — Patogeneza sarcoidozei (după Crystal și colab., 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Activarea celulelor efectoare este atribuită unui stimul antigenic neidentificat. Potrivit unei ipoteze patogenice, boala nu este datorată unui agent (antigen) specific, ci unui răspuns imun deformat, caracterizat prin incapacitatea modulării proceselor ce succed recunoașterii antigenului (răspuns imun celular excesiv în zonele afectate). Faptul că s-au descris numeroase cazuri de sarcoidoze familiale, boala fiind mai frecventă la gemenii monozigoți decît la cei heterozigoți, pledează în favoarea unui rol al factorilor genetici.

Limfocitele T acumulate în număr mare, în parte prin proliferare locală în plămînul sarcoidotic sînt, în marea lor majoritate, limfocite „helper" (peste 90%). Limfocitele sînt în stare de activare și eliberează mediatori care favorizează formarea granuloamelor (factor chemotactic pentru monocite, factor de inhibiție a migrației monocitelor ș.a.). Aceleași limfocite acționează asupra limfocitelor B din plămîn, determinînd o stimulare umorală policlonală nespecifică, cu apariția de anticorpi față de o multitudine de antigeni.

Procesele menționate sînt strict locale (lezionale). În sînge, se constată modificări diametral opuse celor pulmonare : limfopenia (în faza activă a bolii) și raport celule „helper"/celule „supresoare" subnormal (0,8/1 față de 1,8/1 la normali). În plus, limfocitele T sanguine nu eliberează spontan mediatori.

Macrofagele alveolare al căror număr crește, deși nu în aceeași măsură ca al limfocitelor, par a avea în sarcoidoză un rol central în stimularea replicării celulelor T. La rîndul lor, limfocitele T pot stimula recrutarea și activarea macrofagelor prin eliberarea unuia sau mai multor factori de activare a macrofagelor (interacțiune macrofag-limfocit).

Granulomul sarcoidotic se formează prin aglomerarea focală de celule epitelioide derivate din macrofage. Diferențierea macrofagelor în celule epitelioide s-ar produce atunci cînd macrofagele sînt imobilizate fără să acționeze ca fagocite sau după fagocitarea, pinocitoza și eliminarea particulelor străine. S-ar părea că granulomul epitelioid se constituie atunci cînd antigenul poate fi înlăturat prin degradare, dar aportul lui continuă. În asemenea condiții, macrofagele se transformă în celule epitelioide, dar sînt înlocuite prin diviziuni mitotice și prin sosirea de noi celule mononucleare.

Lezarea epiteliului alveolar și a endoteliului capilar, ca și fibroza interstițială, sînt mai rare în sarcoidoză decît în FPI, datorită, probabil, faptului că macrofagele nu eliberează factorul chemotactic pentru neutrofile. Există totuși și o mică proporție de bolnavi (4%) la care lichidul de LBA conține un număr crescut de neutrofile (> 10%). S-a sugerat că dintre acești bolnavi se recrutează proporția relativ redusă de sarcoidotici care ajung la fibroză pulmonară.

Complexele imune evidențiate în sînge și în alveole (LBA) la unii sarcoidotici nu au o semnificație bine definită și se pare că ele nu sînt capabile să activeze sistemul complementului.

Anergia caracteristică sarcoidozei este atribuită, cel puțin în parte, blocării celulelor T „helper" la nivelul leziunilor și predominanței celulelor T supresoare în sînge.

Scanned with OKEN Scanner

Histiocitoza X. Este o boală proliferativă a sistemului fagocitar monocitar, caracterizată prin alterări distructive-fibrotice ale plămînului și/sau altor organe (oase, hipofiză, piele ș.a.). Deși boala este relativ rară, în literatură au fost comunicate pînă în prezent peste 1 000 de cazuri.

Alveolita histiocitozei X atît murală cît și luminală este dominată de celule derivate din sistemul fagocitar monocitic, împreună cu proporții mai mici de eozinofile, neutrofile și limfocite (tabelul 45).

Celulele histiocitare studiate ultramicroscopic apar ca o mixtură de macrofage alveolare încărcate cu pigment și de „celule A" caracterizate prin lipsă de corpi pigmentari, un nucleu spiralat și incluzii citoplasmice pentalaminate denumite „corpi X". Celulele X sînt similare cu celulele Langerhans din pielea normală. În lichidul de LBA, celulele X reprezintă 2—20% din celulele efectoare.

În histiocitoza X, numărul *total* al celulelor efectoare crește de mai multe ori, la fel ca în alte boli ale interstițiului alveolar.

Histologic, tabloul este cel al leziunii în focar, slab demarcate, afectînd mai întîi bronhiile și vasele mici. În zonele de alveolită intensă, bronhiile sînt deseori distruse, iar vasele sanguine mici sînt stenozate sau obliterate. Pereții alveolari sînt parte distruși parte îngroșați prin edem, infiltrație celulară și fibroză. Fibroza penetrează frecvent în spațiile aeriene. Nu este încă explicat faptul că majoritatea bolnavilor au scintigrame cu Ga-67 negative.

Patogeneza alveolitei din histiocitoza X este încă neelucidată. Celulele X nu fac parte din celulele efectoare normale din teritoriul alveolar, deși ele se pot multiplica în structurile alveolare, ceea ce sugerează că apariția lor prin diferențierea *in situ* a fagocitelor mononucleare sau prin migrarea lor în plămîn ar putea constitui un *primum movens* al procesului patologic. Faptul că histiocitoza X apare mai ales la fumători, a sugerat ipoteza unui răspuns anormal al celulelor fagocitare mononucleare la una sau mai multe componente ale fumului de tutun. Celulele efectoare sînt activate (fără ca mecanismul activării să fie cunoscut) și exercită o acțiune distorsionată și distructivă asupra tractului respirator distal.

Probleme de diagnostic

Investigații diagnostice. Biopsia pulmonară chirurgicală („deschisă") este o metodă devenită clasică în ultimele două decenii în studiul histopatologic, histoimunologic (imunofluorescența) și histoenzimatic al proceselor pulmonare difuze de etiologie problematică. Această metodă a contribuit substanțial la definirea trăsăturilor morfologice ale alveolitelor fibrozante. Dezavantajele ei constau în : riscuri și contraindicații (metodă „agresivă"), acceptare uneori dificilă din partea pacientului și, mai ales, nerepetabilitatea (nu se pretează urmăririi evoluției spontane sau sub tratament a cazurilor). În plus, s-a subliniat, deseori, că tabloul histologic biopsic nu constituie totdeauna un indicator fidel al tabloului lezional global, deoarece în bolile interstițiului pulmonar există importante variații regionale ale tipului lezional.

Scanned with OKEN Scanner

Lavajul bronhoalveolar (LBA). Este o aplicație a bronhoscopiei fibrooptice. Constă în spălarea cu ser fiziologic a segmentelor distale ale tractului respirator în scopul recoltării unui produs reprezentativ pentru compoziția celulară și chimică a mediului alveolar. Se cateterizează sub anestezie locală o bronhie distală (de ordinul 3 sau 4): se instilează apoi ser fiziologic steril în fracțiuni de 20—50 ml, care se extrag, fiecare, imediat după instilare. Proporția lichidului recuperat este de 40—60%. Contaminarea inevitabilă cu material din ramificațiile bronhice situate dincolo de capătul fibroscopului nu afectează, în absența inflamației căilor bronhice, caracterul reprezentativ al prelevatului pentru spațiul alveolar.

Unii autori au sugerat ca prima fracțiune de ser fiziologic instilat să fie aruncată deoarece ea poate contribui semnificativ la contaminarea produsului recoltat cu secreție bronhică. Erorile cele mai frecvente ar fi: creșterea artificială a procentului de neutrofile, reducerea procentului de limfocite ș.a.

LBA este ușor de efectuat, bine suportat de pacienți (sub 5% accidente și complicații, de regulă minore) și repetabil, motive pentru care a devenit principala metodă de evaluare a proceselor inflamatorii ale tractului respirator distal.

La adultul normal nefumător, lichidul de lavaj conține aproximativ 100 000 — 150 000 celule efectoare/ml. Cifre de 2—5 ori mai mari au fost raportate la bolnavii cu pneumopatii interstițiale difuze de cauză necunoscută, reflectînd probabil afluxul de celule efectoare în tractul pulmonar distal.

Principalele informații aduse de analiza lichidului de LBA sînt sintetizate în tabelele 44 și 45. Se admite că, din moment ce procedeul curent de lavaj explorează aproximativ 10^6 alveole, el poate furniza informații semnificative asupra proceselor alveolitice, chiar dacă gradul inflamației poate varia de la alveolă la alveolă. Tabloul celulelor efectoare este de altfel similar în lichidul de lavaj și pe biopsiile pulmonare la același pacient.

Scintigrama cu Gallium-67. Radionuclidul Gallium-67 se localizează în ariile de inflamație acută sau cronică. În bolile interstițiului pulmonar, se administrează intravenos citratul de Gallium-67 (50 μCi/kilocorp), iar la 48 ore se înregistrează scintigrama.

Normalii acumulează în plămîni cantități mici de Gallium, în timp ce bolnavii cu alveolită activă prezintă o hiperfixare difuză sau neomogenă a izotopului în parenchim. Se evaluează atît suprafața zonelor de hiperfixare, cît și intensitatea fixării.

Un avantaj al metodei față de LBA constă în faptul că inflamația căilor bronhice distale nu influențează imaginea scintigrafică.

Mecanismul acumulării Ga-67 în ariile inflamatorii nu este cunoscut. Totuși, celulele efectoare preiau galiul *in vivo*, iar *in vitro* macrofagele activate fixează mai mult Ga-67 decît cele cviescente. De altfel, LBA practicat după scintigrama cu Ga arată că majoritatea izotopului recuperat este fixat pe macrofage. Se poate presupune că scintigrama cu Ga-67 reflectă, cel puțin în parte, densitatea celulelor inflamatorii activate din parenchimul pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul funcțional în pneumopatia interstițială difuză (după Duțu și Jienescu, 1984)

	Stadiu inițial	*Stadiu moderat*	*Stadiu avansat*
Ventilația pulmonară			
VR	→	↓	↓
CV	→	↓ > 50 %	↓ < 50 %
CPT	→	↓ > 50 %	↓ < 50 %
VEMS	→	→ ↓	↓
VEMS/CV	→ ↑	↑ →	→ ↑
FEF_{50-75}	→ ↓	→ ↓	↓ (→)
MEF_{50}	→ ↓	→ ↓	↓ (→)
MEF_{50}/CV	→ ↑ ↓	↑ → ↓	→ ↑ ↓
P_L el. CPT	↑ →	↑	↑ ↑
P_L el. CPT/CPT	↑ →	↑	↑ ↑
CL st E	↓ →	↓	↓ ↓
C_L st I	↓ →	↓	↓ ↓
Cdin	↓ →	↓	↓ ↓
K	↓ →	↓ →	↓ →
WPel	↑ →	↑	↑ ↑
Raw	→	→	→ ↓ ↑
sGaw	→	→	→ ↑ →
R $perif_{50}$	→ ↑	→ →	→ ↑
ΔN_2 %	→ (↑)	↑ (→)	↑
Timpul de mixică	→ ↑)	↑ (→)	↑
Volumul de închidere	→ ↓ ↑	→ ↓ ↑	→ ↑
Schimbul gazos în plămîni			
T_L CO	↓ →	↓	↓ ↓
KCO	↓ →	↓ →	↓ →
Pa O_2 repaus	→ ↓	→ ↓	↓ (→)
efort	→ ↓	↓	↓ ↓
Pa CO_2	→ ↓	↓ →	↓ → (↑)
pH			
P(A−a) O_2 repaus	→ ↑ ↑	→ ↑ ↑	→ ↑ (↓) ↑ ↑
efort	↑	↑	↑ ↑
$\dot{V}'$ repaus	→ ↑	↑	↑ ↑
efort	↑	↑	↑ ↑
$\dot{V}'$ ds/$\dot{V}'$	→ ↑	↑	↑ ↑
$\dot{Q}'$ sc	→	→ ↑	↑
Circulația pulmonară			
PaP repaus	→	→ ↑	→ ↑
efort	→	→ ↑	↑
Reglarea ventilației			
P 0,1	→ ↑	↑	↑ ↑
Δ P 0,1/$\Delta \dot{V}'$	→ ↑	↑	↑ ↑
$\Delta V'/\Delta P\ CO_2$	→ (↑) ↓	→ ↑ ↓	→(↑) ↓

Situații de excepție sînt menționate între paranteze.

Scanned with OKEN Scanner

Tactica diagnostică. Etapele diagnosticului de FPI sînt : a) diagnosticul de boală a interstiţiului pulmonar ; b) eliminarea etiologiilor cunoscute şi c) diferenţierea entităţilor criptogenice.

Diagnosticul de boală a interstiţiului alveolar se bazează pe datele clinice, radiologice şi funcţional-respiratorii. Dispneea de efort agravată progresiv, asociată deseori cu tuse uscată şi cu crepitaţii percepute la bazele plămînilor, constituie simptomele cardinale ale bolilor interstiţiu-

TABELUL 47

Diagnosticul de boală a interstiţiului alveolar

Etapele diagnosticului (schemă dihotomică)	*Etiologie sau entităţi morbide prezumtive*
1. Manifestarea locală a unei boli sistemice? → Da	Colagenoze Vasculite sistemice Granulomatoze
↓ Nu	
2. Manifestare locală a unei boli de organ? → Da	Stenoză mitrală Uremie
↓ Nu	
3. Expunere la pulberi minerale fibrogene? → Da	Siliciu Azbest Cărbune
↓ Nu	
4. Expuneri la pulberi organice fibrogene? → Da	Alveolite alergice extrinseci
↓ Nu	
5. Administrare de medicamente fibrogene sau radiaţii ionizante? → Da	Nitrofurantoin Hidantoină Bleomicină Busulfan Ciclofosfamidă etc.
↓ Nu	
6. Intoxicaţie acută cu agenţi fibrogeni? → Da	Paraquat Kerosen Cadmiu Plumb etc.
↓ Nu	
7. Infecţie acută în trecutul apropiat? → Da	Viroze Tuberculoză miliară Pneumonie (*Pn. carinii*)
↓ Nu	
8. Insuficienţă respiratorie gravă în trecutul apropiat? → Da	Plămîni de şoc (sindromul detresei respiratorii a adultului)
↓ Nu	
9. Pneumopatie interstiţială idiopatică (autonomă) → Da	FPI Sarcoidoză Histiocitoză X Hemosideroză idiopatică Proteinoză alveolară Amiloidoză pulmonară Limfangiomiomatoză
↓ Nu	

Notă : Diagnosticul de pneumopatie interstiţială idiopatică (PII) este un diagnostic de eliminare. Etapele 1 şi 2 au drept element diagnostic de bază identificarea anamnestică şi obiectivă a anomaliilor extrapulmonare Etapele 3—8 aduc pe primul plan explorarea anamnestică Etapa 9 reclamă investigaţii diferenţiate (vezi tabelul 48).

Scanned with OKEN Scanner

lui alveolar, indiferent de etiologia lor. Examenul radiologic evidențiază umbre de tip reticulonodular, de regulă simetrice, iar examenul funcțional indică restricția volumelor pulmonare, rigiditatea plămînului, reducerea transferului alveolocapilar și hipoxemie de efort (tabelul 46).

Studiile din ultimii ani au evidențiat frecvent în FPI, ca și în alte boli difuze ale interstițiului pulmonar, semne de obstrucție a căilor aeriene mici (dependența complianței de frecvența ventilației, creșterea rezistenței periferice, scăderea V′ max, modificarea curbelor flux maximal — recul elastic, creșterea volumului de închidere și a VR) traducînd coafectarea anatomică a periferiei căilor bronhice semnalată de studiile histopatologice. Unele cazuri evoluează către sindroame obstructive tipice.

Eliminarea etiologiilor obstructive are drept condiție obligatorie o anamneză detaliată și insistentă care orientează investigațiile diagnostice ulterioare (tabelul 47), iar diferențierea entităților criptogenice are drept criterii de bază tabloul histopatologic determinat prin metode biopsice (tabelul 48) și prin studiul caracterelor alveolitei pe lichidul de LBA.

TABELUL 48

Diagnosticul entităților morbide ale pneumopatiilor interstițiale idiopatice
(după Meier-Sydow, 1983)

Entități morbide	*Metode primare de diagnostic*	*Alte metode de diagnostic*
1. *Boli pulmonare izolate*		
FPI	Biopsie	LBA
Boli rare :		
amiloidoză pulmonară hemosideroză idiopatică proteinoză alveolară	Biopsie	
2. *Manifestări pulmonare ale bolilor de sistem*		
Colagenoze Vasculite sistemice	DEP [1]	Biopsie BAL/ACE [2]
Sarcoidoză	Biopsie/DEP	
Sindrom Goodpasture	Teste imunologice	
Histocitoză X	Biopsie/DEP	
Granulomatoză limfomatoidă	Biopsie/DEP	
Boli rare : limfangiomiomatoza neurofibromatoza	Biopsie/DEP	

[1] DEP = date clinice și paraclinice asupra determinărilor extrapulmonare
[2] ACE= angiotensinconvertaza

Probleme de prognoză și tratament

Prognosticul pneumopatiilor interstițiale de cauză necunoscută (PICN) este diferit de la o entitate morbidă la alta. În absența oricărui tratament, sarcoidoza se vindecă spontan în 1—2 ani la circa 70% din cazuri. Dimpotrivă, 50% din bolnavii cu FPI autonome mor în 4—5 ani. Cît privește prognosticul histiocitozei X, datele din literatură sînt încă neconcludente.

Scanned with OKEN Scanner

În practică, rezultatele terapeutice obținute în FPI sînt deseori nesatisfăcătoare, datorită relativei rarități a cazurilor și a lipsei studiilor terapeutice pe serii mari de bolnavi, diagnosticului de cele mai multe ori tardiv al acestor afecțiuni și dificultăților întîmpinate în evaluarea corectă a răspunsului terapeutic (deseori parțial), cu erorile de conduită consecutive.

Rezultatul terapeutic depinde de : a) acuratețea evaluării diagnostice inițiale ; b) modul în care este monitorizat răspunsul terapeutic și c) dozajul medicamentelor în raport cu rezultatul obținut.

Deseori, diagnosticul nu este asigurat prin investigații adecvate, optîndu-se pentru entitățile morbide mai frecvent întîlnite (diagnostic de probabilitate), ceea ce favorizează erorile terapeutice. Astfel, diagnosticul eronat de sarcoidoză (fără confirmare histopatologică) poate conduce la subdozarea corticoterapiei, dacă boala este în realitate o FPI autonomă sau poate priva bolnavul de unele măsuri terapeutice utile (LBA în proteinoza alveolară). Biopsia trebuie efectuată ori de cîte ori este indicată și posibilă, iar informațiile furnizate privind diagnosticul entității morbide și stadiului în care aceasta a fost surprinsă, valorificate corect. În sarcoidoză, hemosideroza idiopatică, proteinoza alveolară, alveolita alergică extrinsecă sau pneumonia cu *pneumocystis carinii*, biopsia transbronhică, fibrobronhoscopică este de regulă suficientă. În sarcoidoză, diagnosticul este deseori tranșat prin biopsierea mucoasei bronhice. Dacă însă problemele diagnostice sînt mai complexe, biopsia pulmonară deschisă este indispensabilă.

Se recurge în practica de rutină cu prea multă ușurință la corticoterapie pe considerentul că, din moment ce ea constituie singurul tratament disponibil, o probă terapeutică empirică reprezintă o soluție convenabilă și simplă. Această atitudine creează, însă, aceleași dificultăți ca și în tratamentele tuberculostatice neprecedate de examinarea prealabilă a sputei, aplicate bolnavilor suspectați de tuberculoză : diagnosticul și prognosticul nu mai pot fi evaluate, tratamentul riscă să fie inutil și uneori generator de reacții adverse, iar alte tratamente cu efect curativ pot fi omise. În plus, dozajul corticoizilor (doze de atac, doze de întreținere, durată) este greu de adaptat la răspunsul terapeutic în absența unui diagnostic inițial explicit.

Urmărirea răspunsului terapeutic are drept criterii : ameliorarea simptomatică, evoluția imaginii radiografice, evoluția testelor funcționale respiratorii și evoluția datelor furnizate de LBA.

Urmărirea evoluției anomaliilor funcției respiratorii are o poziție centrală în evaluarea răspunsului la corticoterapie al bolilor interstițiului alveolar. Programul de investigație funcțională trebuie adaptat stadiului bolii (tabelul 49).

În FPI, prognosticul pe termen lung al bolii fiind sever, corticoterapia este sistematic aplicată de majoritatea autorilor. Răspunsul terapeutic favorabil este mai frecvent întîlnit la următoarele categorii de bolnavi :

— tineri ;
— femei ;
— cu anomalii radiologice mai reduse ;

Scanned with OKEN Scanner

— cu debut mai recent + CV redusă (< 66% din valorile teoretice) ;

— cu tablou biopsic în care celularizarea (alveolita) predomină față de fibroză ;

— cu procent mare de limfocite în lichidul de LBA ;

— cu colagen de tip III pe biopsii.

TABELUL 49

Programe de investigație funcțională pulmonară în pneumopatia interstițială difuză (după Duțu și Jienescu, 1984)

Stadiu / *Scop*	*Diagnostic*	*Evaluarea evoluției*	*Aprecierea incapacității funcționale*
Stadiul inițial	PaO_2 repaus și la efort ; $P(A-a)O_2$; $P_L$el % CPT ; C_Lst ; T_LCO repaus și la efort	PaO_2 ; $P(A-a)O_2$ în repaus și la efort ; P_Le l % CPT ; C_Lst ; T_LCO repaus și la efort CV, VR, CPT VEMS, FEF_{25-55} MEF_{50}	Evaluarea completă a schimbului gazos la efort : $\overline{V}'$; $\overline{n}'$ O_2 max PaO_2 ; $PaCO_2$
Stadiul moderat	CV, VR, CPT VEMS $P_L$os % CPT ; C_L st ; T_L CO Pa O_2 repaus și la efort	PaO_2 la efort CV, VR, CPT VEMS, FEF_{25-75} MEF_{50} dacă nu sînt modificări ; T_LCO ; $P_L$el % CPT : C_Lst ;	CV, VEMS PaO_2 repaus și la efort T_LCO uneori și $P_L$el % ; CPT ; Cst
Stadiul avansat	CV, VEMS PaO_2, $PaCO_2$ pH în repaus T_LCO (facultativ)	CV, VEMS PaO_2, $PaCO_2$, pH repaus	CV ; VEMS ; PaO_2 repaus

Testele sînt înscrise în ordinea frecvenței cu care relevă anomaliile funcționale pulmonare.

Doza de atac recomandabilă este de 60 mg Prednison pe zi (~ 1 mg/kilocorp), doză care se menține 6—8 săptămîni (pînă la obținerea unui beneficiu maximal). În continuare, dozajul se reduce progresiv pînă la o doză de întreținere de circa 20 mg pe zi sau la două zile. Alternativele în caz de eșec sînt tratamentul cu *ciclofosfamidă* (2 mg/kilocorp), medicament care în FPI acționează mai lent, astfel încît este indicat ca ameliorarea maximală sau eșecul să nu fie acceptate ca sigure decît după 3—6 luni și tratamentul cu *azathioprină* (Imuran), la care se recurge în caz de intoleranță la ciclofosfamidă. Alte medicamente ca d-penicilamina (inhibitor al acumulării colagenului cu punct de atac la nivelul legăturilor laterale) sînt încă insuficient utilizate pe serii mari de bolnavi.

Încercări recente sugerează că tratamentul cu citodindifosfocolină (1 g intramuscular pe zi) poate corecta anomaliile surfactantului alveolar evidențiate prin LBA în FPI.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

AKIYAMA S. K., YAMADA K. M. — Fibronectin in disease, în : "Connective tissue disorders", *Wagner B. M., Fleischmajer R., Kaufman N.* (sub red.), William Wilkins, Baltimore, Londra, 1983.

ANASTASATU C., BERCEA O., BARCAN FL., DUȚU ȘT., JIENESCU Z — *Pneumoftiziologia*, 1984, 3, 233—236.

BARIFFI F., PESCI A., BERTORELLI G., MARCHIONI M. — *Respiration*, 1984, *46*, (Suppl. 1), 139 (abstract).

BARTMANN K. — *Prax. Klin. Pneumol.*, 1983, *37*, 506—516.

BEDROSSIAN C. W. M., KUHN C., LUNA M. A., CONKLIN R. H., BYRD R. B., KAPLAN P. D. — *Chest*, 1977, *72*, 166—169.

BERCEA O. — Pneumopatii interstițiale fibrozante, în : „Tratat de medicină internă", Păun R. (sub red.), vol. I, Edit. Medicală, București, 1983.

CARRINGTON C. B., GAENSLER E. A., COUTU R. E., FITZGERALD M. X., GUPTA R. G. — *New Engl. J. Med.*, 1978, *298*, 801—809.

CASTELLA I., PUZO C., DE LAS HERAS P., CORUNDELLA R. — *Respiration*, 1984, *46* (Suppl. 1), 141 (abstract).

COSTABEL V., FERBER E., SCHMITZ-SCHUMANN M., MATTHYS H. — *Respiration*, 1984, *46* (Suppl.), 143 (abstract).

COTTIER H. — Pathogenese, vol. I, Springer Verlag, 1980.

CRYSTAL R. G., GADEK J. E., FERRANS V. J., FULMER J. O., LINE B. R., HUNNINGHAKE G. W. — *Amer. J. Med.*, 1981, *70*, 542—564.

CRYSTAL R. G., BITTERMAN P. B., RENNARD S. I., HANCE A. J., KEOGH B. A. — *New Engl. J. Med.*, 1984, *310*, 154—156 (First of Two Parts), 1984, *310*, 235—244 (Second of Two Parts).

DUNNILL M. S. — Pulmonary pathology, Churchill Livingstone, Londra, 1982.

DUȚU ȘT., JIENESCU ZOICA — Ghid de investigații funcționale respiratorii, Edit. Medicală, București, 1984.

GAY S. — The Immunology of Collagen, în : "Connective tissue diseases", Wagner B. M, Fleischmajer R., Kaufman N. (sub red.), William Wilkins, Baltimore, Londra, 1983.

HAMMAN L., RICH A. R. — *Trans Amer. Clin. Climat. Assoc.*, 1935, *51*, 154—163 (citat de Crystal și colab., 1984).

HUNNINGHAKE G W., CRYSTAL R. G. — *New Engl. J. Med.*, 1981, *305*, 429—434.

HUNNINGHAKE G. W., KAWANAMI O., FERRANS V. J., YOUNG R. C. jr., ROBERTS W. C, CRYSTAL R. G. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1981, *123*, 407—412.

KISSLER W. — Formal genesis of pulmonary fibrosis. Experimental Investigations, în : "Pulmonary Diseases. Clinico-pathological Correlations", K. M Müller (sub red.), Springer Verlag, 1983.

KÖNIG G. — *Respiration*, 1984, *46* (Suppl. 1), 155 (abstract).

KÖNIG G., LUDERSCHMIDT, MAMMER C., ADELMANN B. C., ALBRECHT J., FRUHMANN — *Respiration*, 1984, *46* (Suppl. 1), 155 (abstract).

LIEBOW A. A., STEER A., BILLINGSLEY J. G. — *Amer. J. Med.*, 1965, *39*, 369—404.

LIEBOW A. A., CARRINGTON C. B. — The interstitial pneumonias, în "Frontiers of pulmonary radiology", Simon M., Potchen E. J., Le May M. (sub red.), Grune & Stratton, New York, 1969.

MEIER-SYDOW J. — *Eur. J. Resp. Dis.*, 1983, *64*, Suppl. 126, 67—70.

Scanned with OKEN Scanner

Unele aspecte de apărare, imunopatologie și terapie pulmonară

Al. JELEA

Aparatul respirator, ca orice sistem în contact cu mediul exterior, este, în cursul vieții, permanent agresionat de substanțe străine lui (substanțe alergizante, germeni, particule fizice, substanțe chimice ș.a.) împotriva cărora, în funcție de specificul lor, reacționează, succesiv sau concomitent, cu unul sau mai multe mijloace de apărare (bariere de diverse naturi, mecanisme imunologice, biochimice etc.), pentru a asigura echilibrul intern al componentelor sistemului și integritatea celulară și tisulară a acestuia.

Limitele fiziologice ale mecanismelor de apărare sînt variabile și, de cele mai multe ori, suprasolicitarea în timp a acestora, ca și inhibiția unora din componentele lor prin acțiunea directă a factorului nociv sau prin deficiența temporară a unui component al mecanismelor de apărare, pot induce modificări patologice variate, favorizate de particularitățile structurale (genetice) ale sistemului. În aceste condiții, uneori mecanismele de apărare se pot transforma în mecanisme de întreținere și autoîntreținere ale procesului reacțional, contribuind la prelungirea acestuia și complicarea lui lezională (Eskenasy).

Mecanismele de apărare cunoscute clasic, specializate și etajate succesiv în profunzimea plămînului sînt : a) apărarea mucociliară, care acționează asupra particulelor mai mari de 3—5 μ ; b) macrofagele alveolare, care acționează asupra particulelor sub 3 μ ajunse în spațiile endolobulare ; c) celulele endoalveolare, care acționează mai ales asupra gazelor și particulelor mai mici de 0,5 μ și d) elementele mezenchimo-vasculare, care acționează asupra agenților vehiculați pe cale sanguină și a acelora care au reușit să depășească primele trei bariere (7).

În ultimul timp, însă, se vorbește mai ales de mijloace de apărare mecanică (bariera mucociliară), de apărare imunologică și mijloace de apărare bioenzimatică modalități de reacție interdependente între ele (5).

Scanned with OKEN Scanner

Apărarea mecanică. După trecerea filtrului rinofaringian, particulele a căror nocivitate depinde de natura lor infectantă și/sau alergizante (xenobiotică) sau de caracterele lor fizico-chimice (citotoxicitate ș.a.), pătrund, se depun și sedimentează pe suprafața mucoasei traheobronhice. Condițiile de depunere și sedimentare sînt în funcție de caracterele fizice ale aerosolului (fază gazoasă, fază particulată, diametru, configurația particulelor ș.a.), configurația anatomică a căilor aeriene (mișcare turbulentă în căile aeriene proximale, mișcare laminară în căile aeriene distale, variațiile debitului în cursul ciclului respirator ș.a.), condițiile fizice de depunere și retenție (mărimea particulei, condiții de sedimentare și difuziune).

Majoritatea particulelor care au reușit să se depună în căile aeriene sînt epurate prin mecanisme de epurare mecanică, *clearance*-ul mucociliar fiind un moment important în apărarea fizică a plămînului și condiționat de caracterele fizico-chimice ale mucusului secreției bronhice și de dinamica cililor.

Caracteristicile fizico-chimice ale secreției bronhice (mucusului) variază, la rîndul lor, în funcție de proprietățile biochimice și reologice ale acesteia.

Proprietățile biochimice ale secreției bronhice depind de o serie de constituenți ai lor, grupați, după centrifugare, în trei faze :

— faza superficială, reprezentată dominant de surfactant ;

— faza apoasă, care conține elemente de contaminare salivară și compuși proteici și glicoproteici sanguini, imunoglobuline A și G și, în special, imunoglobulină A_7S monomer, albumine, haptoglobuline, alfa-1-antitripsină, lactoferină, transferină, kalicreină și IgA secretor, elaborat „in situ", cu mare afinitate față de sialomucine ;

— faza fibrilară (insolubilă în apă), constituită predominant din mucine, glicoproteine cu greutate moleculară mare, care conțin un lanț polipeptidic, pe care se fixează diferite grupări realizînd mucine acide (sialomucine * și sulfomucine) și mucinele neutre (fucomucine). Mucinele acide se pot fixa pe apă sau proteine determinînd starea de hidratare a mucusului și structura lui fibrilară, aceasta din urmă depinzînd și de conținutul în IgAS, surfactant și fibre de acid dezoxiribonucleic, provenite din distrucția celulară, sub influența infecției bronhice.

Proprietățile vîscoelastice (reologice) ale secreției bronhice ** sînt în funcție de compoziția biochimică a acestora. Unii compuși au un rol determinant în vîscoelasticitatea secreției ; astfel vîscoelasticitatea se mărește în cazul creșterii cantității de mucine acide, IgAS, albumine și ADN (în infecții, vîscoelasticitatea crește prin mărirea conținutului în albumine și ADN, prin distrucție celulară) și scade, în schimb, sub acțiunea exoenzimelor sau proteazelor lizozomale. Scăderea cantității de IgAS reduce de asemenea vîscozitatea și elasticitatea expectorației (în cursul evoluției bronșitei cronice), fenomen dependent și de alterările mucoasei bronhice.

---

* Sialomucinele ar avea un efect inhibitor asupra bradikininei care induce spasm și edem bronhic (7).

** Proprietățile reologice ale mucusului bronhic pot fi apreciate printr-un vîscozimetru Osvald sau rotativ.

Scanned with OKEN Scanner

Dinamica ciliară este al doilea factor care intervine în *clearance*-ul mucociliar. Bătaia cililor depinde de contracția unor proteine structurale a axonemei *), procesul necesitînd energie furnizată de activitatea ATP-azelor MG și Ca-dependente și a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei. Se știe că bătaia cililor rezultă dintr-o serie de fenomene fiziologice cronologice ale celulelor ciliate (fiecare celulă posedă aproximativ 200 de cili între care există microvilozități, iar fiecare cil are un aparat structural ** comun tuturor organitelor de acest tip). Microscopia cu baleiaj și cinetofotografia au permis descrierea mișcărilor în valuri la suprafața epiteliului ciliat bronhic printr-o coordonare metacronă, aspectul mișcării ciliare fiind de propulsie urmată de o mișcare de retragere în același plan. Frecvența bătăilor depinde de situarea în bronhii, viteza fiind mai lentă în căile aeriene mici și mai mare în bronhii. Studiile „in vitro" prin strobotahimetrie și fotooscilometrie a *clearance*-ului mucociliar, ca și studiile „in vivo" cu particule radioactive și studiile farmacologice au arătat că substanțele adrenergice, colinergice, serotonina sau derivații xantinici îl cresc, spre deosebire de anestezicile generale, narcoticele, anticolinergicele și aspirina, care îl reduc. De asemenea, creșterea conținutului în mucine fibrilare (creșterea vîscozității) și existența de suprafețe denudate sau metaplaziate reduc deplasarea mucusului. În concluzie, se poate spune că, *clearance*-ul mucociliar este în funcție de structura epiteliului bronhic și starea funcțională a relației mucus-cili.

După depășirea barierei arătate mai sus, o cantitate de particule (antigenice sau nu), vor traversa epiteliul bronhic, traversare care este un fenomen activ și are maximum de intensitate la nivelul limfoepiteliului. Această zonă infiltrată de limfocite, situată pe versantul luminal al nodulilor, mărginită de spații limfatice la polul submucos, este sediul unui schimb celular foarte intens. Unele celule ale epiteliului elimină la suprafață antigenul de membrană Ia controlat de sistemul HLA, ceea ce exprimă, probabil, capacitatea celulei de a capta structuri antigenice, de a le transforma și stimula astfel unele limfocite „in situ", ceea ce permite presupunerea că unele celule ale epiteliului bronhic au o funcție macrofagică și pot iniția un răspuns imun (1).

Stimularea limfocitară locală submucoasă interesează în special limfocitele B și rezultă din activitatea limfocitelor T *(killer* și *helper)*. Limfocitele B pe calea canalelor limfatice și canalul toracic pătrund în circulația sistemică, cea mai mare parte din ele localizîndu-se în cîteva zile în peretele bronhic sub forma de plasmocite secretorii de anticorpi de tip IgAS, cu rol foarte important în mecanismele de apărare imunologică a plămînului.

Mecanismele de apărare imunologică. Imunoglobulinele au rol important în apărarea aparatului respirator — atît cele sistemice, cît, mai ales, cele secretorii (locale) acționînd sinergic cu celelalte mecanisme de apărare. Imunoglobulinele A secretorii au un rol preponderent în acest mecanism. Ele se găsesc sub forma de dimeri (70—80%) și monomeri

*) Axonemă de tip 9+2.

**) Expansiune citoplasmatică a cărei armătură este formată din 9 perechi de microtubi la periferie și 2 perechi centrali.

(20%). Dimerii * au o greutate moleculară de 390 000 daltoni, iar monomerii ** de 16 200 daltoni. IgAS dimeri sînt formate din două molecule de IgA monomere, o piesă de joncțiune *** (J) și o piesă secretorie **** (SC). Lanțul J este un oligozaharid legat de fiecare monomer de IgA prin două legături bisulfurice, lanțul J fiind în centrul dimerului. Piesa secretorie SC este o glicoproteină (50 000—80 000 daltoni) secretată de celulele epiteliale și este un receptor specific al dimerului IgA, permițînd imunoglobulinei să supraviețuiască mai mult timp la suprafața epiteliului și în mediul exterior și conferindu-i rezistență la acțiunea agenților reductori și proteolitici. Imunoglobulinele A sînt secretate de plasmocitele bronhice (stadiu de maturație a limfocitelor B în contact cu *lamina propria* a bronhiilor) și de limfocite alfa (4) transformate în plasmocite sub influența unui antigen și activitatea în balanță a limfocitelor (K și H).

În apărarea aparatului respirator, imunoglobulinele A secretorii au un rol complex :

— aglutinează bacteriile, ușurînd drenarea lor mecanică ;

— inhibează dezvoltarea germenilor și neutralizează toxinele și enzimele lor ;

— activează complementul pe cale alternă, sînt opsonine pentru macrofagele alveolare și au o acțiune sinergică cu lizozomul ;

— au o activitate antivirală (mai ales cînd virusul are un ciclu de multiplicare local) și o acțiune anti-*Mycoplasma pneumoniae*.

Cercetările noastre, privind variațile IgA secretorii în saliva bolnavilor (metoda Laurell) au arătat o scădere a cantității în cancerul pulmonar, o creștere mare în tuberculozele stabilizate și variații mari (scăderi și creșteri) în bronhopatiile cronice (10 a).

Anticorpii secretați se fixează pe antigenul declanșant, formînd complexe antigen-anticorp, care vor fi eliminate pe mai multe căi, realizînd *clearance*-ul imun :

— pulmonar, prin fagocitoză prin macrofagele alveolare :

— sanguin, prin sistemul reticulohistiocitar ganglionar, splenic, hepatic ș.a..

— biliar, prin care sînt eliminate complexele antigen-anticorp transportate pe calea sanguină, după ce în prealabil au fost concentrate în celulele epiteliului biliar ;

— digestiv, prin transportul complexelor pînă în orofaringe și înghițirea lor.

Schematic, antigenele pătrunse în mucoasa căilor aeriene determină producția locală de anticorpi, care inactivează antigenele, inactivare care poate lua aspectul unei neutralizări virale, inhibiție a aderenței bacteriene sau opsonizări (1).

Răspunsul imun nu se limitează la secreția de IgA (deși acesta este cel mai important) eliberîndu-se secvențial și alți anticorpi, în

---

*) Constanta de sedimentare 11S.

**) Sînt constituite din două lanțuri alfa ușoare și două lanțuri grele cu constante de sedimentare 7S.

***) Oligozaharid cu greutate moleculară 16 442, cu rol încă insuficient definit.

****) Ar avea un rol important în transferul epitelial de IgA.

Scanned with OKEN Scanner

primul rînd IgM și apoi de tip IgG. Este posibil ca aceeași clonă limfocitară în perioada maturării să elaboreze succesiv mai multe lanțuri, iar în momentul în care maturația ajunge în stadiul de plasmocit, este produs un singur izotip de imunoglobuline. *Mycoplasma pneumoniae*, de exemplu, induce inițial secreția de anticorpi IgM și apoi IgA. Alți antigeni determină predominant un răspuns mediat celular, adică mai ales produși de secreție a limfocitelor T (limfokine). În sfîrșit, unii antigeni sînt alergeni și determină un răspuns de tip IgE.

Imunoglobulinele M de origine secretorie au un mod de acțiune insuficient clarificat și modest, iar existența lor în secrețiile bronhice la normali este controversată (8).

Imunoglobulinele G din secreție se pare că au o dublă origine : o parte sînt sintetizate la nivelul plămînului profund, iar o parte provin din ser prin transsudare, fenomen intensificat în inflamații ; se pare că pot aglutina bacteriile, activa complementul și neutraliza virusurile.

Cele expuse anterior se referă la o structură mucoasă normală ; în inflamațiile epiteliului, însă, debitul transepitelial al particulelor inhalate este mult mărit, ceea ce duce la o hiperplazie a țesutului limfoid * cu infiltrație limfoplasmocitară interstițială a mucoasei și a submucoasei bronhice **.

Cînd apar și fenomene infecțioase, se constată infiltrarea peretelui cu neutrofile și plasmocite IgG (observate în infecțiile din bronșiectazii) și participarea organelor limfatice centrale (crește titrul de anticorpi circulanți IgG — situație observată în acutizările bronșitice).

Un răspuns imun particular de tip IgE este determinat de anumite antigene (alergene). Concomitent, se secretă și IgA și IgM. În acest caz, însă, imunoglobulina E este preponderentă și această preponderență este determinată de un factor genetic (teren atopic), care variază de la individ la individ după legi neprecizate încă.

La acești subiecți, imunoglobulina E specifică alergenului este *marker*-ul unei stări de hipersensibilizare a mucoasei. Imunoglobulinele E părăsesc rapid sectorul circulant și se fixează pe celule (bazofile în sectorul circulant și mastocite în sectorul tisular). Această stare de lucruri definește sensibilizarea unui organ și încă nu este măsurabilă. La nivelul aparatului respirator, se presupune că un alergen inhalat se fixează pe imunoglobulina E de la suprafața mastocitului, determinînd degranularea acestuia și eliberarea de substanțe stocate sau produse care induc manifestările tisulare cunoscute (edem, hipersecreție, spasm al mușchilor netezi), determinînd obstrucția bronhică paroxistică. Pînă în prezent nu sînt clarificate locul secreției de plasmocite cu IgE și tipul și topografia mastocitelor sensibilizate.

Macrofagul (MA) alveolar, element mezenchimal activ, provenit din monocite tinere sau din celulele parietoalveolare interbazale, se socotea pînă nu demult că ar participa la apărarea plămînului numai prin acțiunea lui fagocitară, deci cu rol relativ redus. Se știe că par-

*) Nodulii limfoepiteliali capătă un centru clar format din limfoblaste și imunoblaste.

**) Predomină plasmocite IgA.

ticulele sub 3 μ pătrunse în alveole sînt înglobate și prelucrate de macrofagele alveolare adaptate la mediul hiperoxigenat pulmonar și apoi eliminate.

Cercetările din ultimul timp au demonstrat însă rolul important al macrofagului în inducerea și reglarea răspunsului imun. Un pas important în definirea rolului lui s-a putut face după introducerea tehnicii spălăturii bronhoalveolare, care a permis studiul mai aprofundat al macrofagului alveolar (MA) și a dus la concluzia că acesta este o adevărată celulă secretorie, care eliberează numeroși mediatori chimici (1 ; 8 ; 9), participă la apărarea împotriva bacteriilor, virusurilor, tumorilor și are rol important în procesele de reparație-distrucție a spațiilor aeriene distale (8).

Macrofagul secretă enzime, mediatori de natură proteică și numeroși metaboliți. Enzimele secretate de macrofag (cunoscute pînă în prezent) sînt proteaze neutre (colagenaze, elastază, activatori ai plasminogenului ș.a.), enzima de conversie a angiotensinei (ECA), exopeptidază care transformă angiotensina I în angiotensină II (macrofagele fumătorilor și ale bolnavilor cu sarcoidoză secretă cantități mari din această enzimă), hidrolaze acide conținute în lizozom (fracțiuni de complement ș.a.). Aceste enzime sînt vărsate în timpul fagocitozei prin lizozom în vacuola fagocitară, ducînd la digestia particulei străine. Mediatorii macrofagi de natură proteică cunoscuți pînă în prezent sînt : fibronectina, care are calități opsonizante și mărește adezivitatea celulară (inițiază ciclul celular, făcînd-o să treacă de la stadiul G_0 la G_1), factorul de creștere a fibroblastelor (activează ciclul celular de la G_1 la G_2); alfa-2-macroglobulina (factor de menținere a echilibrului proteaze-antiproteaze), o proteină acidă cu greutate moleculară mică descrisă de Kaliner (ar stimula glandele mucipare și ar crește glicoproteinele din mucus) — 21), proteine cu activitate antibacteriană, alfa-1-antitripsina, interleuchina 1 cu rol important în reglarea răspunsului imun al plămînului profund.

Dintre metaboliți, MA poate elibera metaboliți ai acidului arahidonic, din fosfolipidele membranei și radicali ai oxigenului. Metaboliții acidului arahidonic au importante proprietăți farmacologice, putînd duce la construcția lentă și prelungită a mușchilor netezi, edem, hipersecreție, chimiotaxie neutrofilă și eozinofilă și sînt eliberați pe calea ciclooxigenazei PG *E_2, PGF_2 și Tx **B_2) și pe calea lipoxigenazei ($HETE_s$ ***), LT ****)B_4, sulfopeptide, LT_s). Metabolitul fosfolipidelor de membrană este PAF (factorul activator plachetar), care agregă plachetele și eliberează aminele lor vasoactive, avînd o puternică acțiune bronhospastică și inflamatorie prin intermediul eozinofilelor. Radicalii oxigenului apar ca urmare a consumului de oxigen de către macrofage în timpul stimulării acestuia de substanțe străine solubile sau particulate (în procesul de fagocitoză). Sînt reprezentați de hiperoxid (O_2), peroxidul de hidrogen (H_2O_2), radicalul hidroxil (OH), ultimul fiind

*) Pg = prostaglandine.
**) Tx = tromboxan.
***) HETE = acid hidroxieicozotetraenoic.
****) LT = leucotriena.

Scanned with OKEN Scanner

cel mai toxic, și trei enzime care participă la apărarea antioxidantă : hiperoxiddismutaza, catalaza și glutationreductaza. Radicalii oxigenului denaturează proteinele, oxidează lipidele și au rol important în toxicitatea pulmonară a oxigenului, ozonului și fumului de tutun și în toxicitatea medicamentoasă (nitrofurantoin, bleomicină). Cu toate acestea, rolul MA în echilibrul oxidant-antioxidant nu este lămurit.

Un grup de substanțe participă la *apărarea bioenzimatică* a plămînului. Astfel, lizozimul de origine macrofagică poate fi găsit în mucusul bronhic și se pare că ar avea o acțiune antibacteriană. Lactoferina, sintetizată de celulele glandulare ale mucoasei și leucocite ar avea și ea o acțiune antibacteriană, intervenind în formarea radicalilor oxidanți.

Interferonul — substanță antivirală a cărui producere este indusă de virus ARN și ADN, unii paraziți, extrase de microorganisme, tuberculină sau anumiți antigeni care determină producerea de interferon 11 din limfocitele T sensibilizate — are o acțiune insuficient clarificată. S-ar părea că ar induce sinteza unei proteine antivirale. El are, însă, în afara acțiunii antivirale și alte proprietăți : intervine în hipersensibilitatea întîrziată mediată celular, stimulează citotoxicitatea unor limfocite, avînd astfel proprietăți antitumorale și imunomodulatoare. Alte substanțe nespecifice care intervin în apărarea pulmonară sînt complementul și kalicreina.

Sistemul kalicreină-kinină a fost pus în evidență la nivelul mucoasei bronhice. Kalikreina are o activitate enzimatică de tip triptic capabilă să elibereze peptide (kinine) cu mare activitate biologică. În condiții fiziologice, kalicreina se găsește în stadiul de kalicreinogen inactiv. Activarea acestuia se produce în multe situații (conflict antigen-anticorp, febră, infecție ș.a.) și este inhibată de sialomucine ; kininele ar induce bronhoconstricție, paralizarea cililor bronhici și stimularea secreției bronhice (13).

În patologie, un număr de boli apar ca urmare a tulburării dobîndite sau structurale (genetice) ale mecanismelor de apărare pulmonară. O serie de factori dobîndiți pot altera apărarea aparatului respirator și depistarea lor poate permite conturarea profilului de risc (8). Bogăția *antecedentelor patologice respiratorii* poate afecta mecanismele de apărare ale aparatului respirator. Astfel, infecțiile tuberculoase pot afecta drenarea limfatică regională sau induce, prin leziuni ale mucoasei bronhice, dilatații de bronhii, condiție favorizantă pentru infecții bronhice cronice sau emfizem regional.

Infecțiile virale sau bacteriene din perioada copilăriei, cînd echipamentul imunologic și anatomic * este încă slab dezvoltat, pot determina modificări sechelare, care compromit în timp epurarea mucocilară.

Frigul, hipoxia, alcoolul și unele droguri (aspirina, narcoticele, anticolinergicele ș.a.), pot tulbura *clearance*-ul mucociliar, ca și activitatea fagocitelor macrofage.

Foarte importante sînt *gazele* inhalate, ca și *poluanții particulați* (masiv sau repetat, profesional sau ubicuitar), care pot acționa pe meca-

* Sărăcie în musculatura netedă, formații glandulare bronhice mari, hipersecreție abundentă, îngustimea lumenului bronșic ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

nismele de apărare inducînd o diskinezie ciliară. Fumatul, în special, acționează nociv la toate nivelele apărării pulmonare. Complexitatea aerosolilor tabagici permite afectarea tuturor barierelor apărării la nivelul apărării mucociliare, modificînd dinamica ciliară, compoziția și distribuția mucusului, iar la nivelul apărării imunologice intervenind modificări ale macrofagelor. Sub influența fumului de tutun, macrofagele sînt foarte alterate atît morfologic (pigmenți, mărime mai mare ș.a.), cît mai ales funcțional : creșterea eliberării de radicali toxici ai oxigenului și în special anionul hiperoxid, scăderea secreției (sintezei) de PG_s și LT_s, secreție crescută de proteaze, care împreună cu neutrofilele contribuie la stricarea echilibrului proteaze-antiproteaze, determinînd distrucția parenchimului pulmonar. Aceste modificări, în final, creează condițiile apariției bronșitei cronice cu toate consecințele care decurg de aici.

Factori favorizanți ai deprimării apărării pot fi socotite și toate *cauzele de imunodepleție,* chiar în lipsa unor deficite genetice majore ca în alergiile respiratorii, care creează condiții pentru apariția infecțiilor sau în imunodeplețiile dobîndite postterapeutic (corticoizi, imunosupresoare etc.).

În astmul alergic, unele date experimentale permit presupunerea că macrofagul alveolar este activat și eliberează o serie de mediatori ; există imunoglobuline specifice fixate pe membrana celulară (22), a fost demonstrată o activare specifică atît *in vitro* cît și *in vivo* de către pneumalergenul incriminat (23), producția de LT_s și în special de LTD_4 este crescută (apare un dezechilibru între cele două căi metabolice ale acidului arahidonic în favoarea căii lipoxigenazei) și macrofagele alveolare ale astmaticilor alergici pot elibera factorul activator plachetar (PAF), după activare specifică *in vitro* (19).

În pneumoniile prin hipersensibilizare (alveolitele alergice extrinseci), precipitinele (imunoglobulinele G) specifice agentului cauzal au fost puse recent în evidență în lichidul de spălătură bronhoalveolară, ceea ce a permis presupunerea că *complexele imune* s-ar putea forma în parenchim, stimula macrofagele și iniția un răspuns imun responsabil de leziunea alveolară.

În sarcoidoza cu leziuni intratoracice, alveolita este predominant limfocitară, dar se pare că macrofagul are un rol important. Recent, au fost descrise anomalii ale macrofagelor, iar activitatea lor este mult crescută (crește puterea fagocitară, număr crescut de receptori F_c pentru IgG și complement și creșterea activității enzimatice). Și activitatea lor supresivă este de asemenea crescută, agravînd astfel anomaliile răspunsului limfocitelor timodependente. *In vitro,* supernatantul culturilor de macrofage de la bolnavi de sarcoidoză, fibronectina și factorul de creștere a fibroblaștilor este în cantitate mare la bolnavii cu evoluție defavorabilă.

De menționat încercările prevenirii fenomenului de toxicitate la oxigen (prin metabolitul toxic O_2 eliberat de macrofage) prin administrarea de enzime sub formă de lipozomi.

Una din *anomaliile genetice* ale apărării pulmonare constă în anomalia congenitală a funcției ciliare descrisă la bolnavi cu insuficiență

Scanned with OKEN Scanner

respiratorie cronică și sterilitate (este vorba de lipsa expansiunilor tubulare atît la cili, cît și la spermatozoizi). Recent, au mai fost descrise și alte anomalii, constînd în lipsa punților radiare și expansiunilor, unele din aceste anomalii asociindu-se cu *situs inversus*. Sindromul imobilității ciliare pare să țină de două anomalii : lipsa expansiunilor și absența punților radiare. Se mai prezintă fuziune ciliară și absență sau exces de microtubuli. Pînă în prezent, însă, nu s-au făcut cercetări care să permită o concluzie sigură.

Mucoviscidoza se caracterizează printr-o anomalie cantitativă și calitativă a mucusului bronhic, care modifică proprietățile reologice ale acestuia. Se pare că, concomitent, există o anomalie congenitală a activității ciliare ca urmare a prezenței unui factor seric inhibitor al motilității ciliare. Cu toate acestea, o serie de lucrări recente au arătat că *clearance*-ul, chiar în căile aeriene mari, este puțin modificat la copiii suferinzi de mucoviscidoză.

Deficitele imunologice (boala lanțurilor grele alfa *, deficitul selectiv de imunoglobulină A), sindroame de natură genetică cu transmisie autozomal recesivă predispun la infecții respiratorii recidivante.

*

* *

După ce am văzut care este nivelul actual al cunoștințelor noastre în legătură cu mijloacele de apărare ale plămînului și direcțiile de cercetare în acest domeniu, vom trece în revistă o serie de *aspecte terapeutice* și *diagnostice* abordate în literatură în acest an.

În astm, în domeniul diagnosticului, detectarea precoce a fenotipului alergic pare posibilă prin determinarea imunoglobulinei E din cordonul ombilical la naștere. În afară de faptul că un titru ridicat obligă la eliminarea strictă a pneumalergenilor din mediul ambiant (fumul de tutun, infecțiile ș.a.), alimentația naturală este insistent recomandată pentru a permite evitarea cît mai îndelungată a contactului cu un agent alergenic alimentar și a evita sau întîrzia stimularea și hiperactivitatea reaginică (19).

În *terapeutică*, desensibilizarea este discutată cu opinii pro și contra, unii autori contestînd postulatele :

1) teste cutanate alergice pozitive → desensibilizare specifică ;

2) imunoglobuline E serice crescute și RAST pozitiv → desensibilizare specifică. Marea majoritate sînt de părere că indicațiile desensibilizării trebuie bazate pe argumente clinice, biologice, etiologice și imunologice corelate între ele (15). În legătură cu tehnicile utilizate se discută, în ultimul timp, desensibilizarea accelerată (15) cu alergen standardizat, putere determinată și durată de viață cunoscută și care constă în creșterea rapidă a dozelor administrate, necesitînd ulterior doar doze de întreținere. Este o metodă care într-un număr mare de cazuri este eficientă, dar care nu împiedică utilizarea și a metodelor clasice care își păstrează indicațiile (2).

În astmul la aspirină (entitate clinică caracterizată prin astm și rinosinopatie polipoasă indusă de acidul acetilsalicilic și analgeticele care

* Interesează IgAS.

Scanned with OKEN Scanner

îl conţin), denumit şi sindrom astm-analgetice (20) cu o frecvenţă de 3/2 în favoarea sexului feminin, patogenia este discutabilă, incriminîndu-se : a) inhibiţia sintezei prostaglandinelor prin inhibarea ciclooxigenazelor de către acidul acetilsalicilic, fapt care ar duce la scăderea cantităţii prostaglandinei E care are o acţiune bronhodilatatoare şi stabilizatoare asupra membranei mastocitului, cu stimularea concomitentă a căii lipooxigenazei cu creşterea leucotrienelor (LTB_4, LTE_4) cu puternică acţiune bronhoconstrictivă (18) şi b) eliberarea nespecifică a histaminei mastocitare (13). Rezultate bune au fost obţinute cu ketotifen (1 mg *per os* la 12 ore). Concomitent, autorii semnalează efectul aproape nul în astmul la aspirină a cromoglicatului de sodiu (18). Administrarea ketotifenului ar permite reducerea dozelor sau chiar suprimarea corticoizilor.

De menţionat, în legătură cu aspirina, efectul ei favorabil, ca şi al altor antiinflamatorii nesteroidiene, în unele astmuri cu debut infecţios asociat adesea cu rinosinuzite. În acest caz, ne situăm, însă, într-un domeniu incert, în care poate exista o sensibilitate la aspirină, greu de testat anticipat.

În astmul de efort, entitate care se manifestă prin crize de dispnee paroxistică în cursul (de obicei spre sfîrşitul) unui exerciţiu sau efort (accesul este dependent de durata efortului, intensitatea lui şi tipul efortului — cel mai astmogen fiind alergatul), cu patogenie complexă, incriminîndu-se hiperventilaţia, hipocapnia, hiperexcitabilitatea vagală, eliberarea de bronhoconstrictori umorali, s-au obţinut rezultate bune cu cromoglicat de sodiu, care are o acţiune stabilizatoare asupra membranei mastocitului în doza de 4 capsule pe zi (16).

Dintre medicamentele mai noi cu acţiune asupra bronhiilor, de menţionat efectul bronhoconstrictor al ranitidinei (antireceptor H_2), spre deosebire de cimetidină.

Teofilinetilendiamina (Miofilin), preparat clasic cunoscut de mult în tratamentul obstrucţiilor bronhice, este, în ultimul timp, studiat mai stăruitor şi, pe lîngă efectul cunoscut bronhodilatator atribuit inhibării fosfodiesterazei AMP_c şi efectului cronotrop şi inotrop miocardic, diuretic, scăderii rezistenţei vasculare şi scăderii normalizării echilibrului acidobazic (potenţează efectul beta-adrenergicelor), i s-a descris acţiunea de fluidifiere a mucusului bronhic cu efect asupra *clearance*-ului mucociliar (21 ; 24 ; 25). Unii autori recomandă aplicarea topică sub forma de aerosoli. Noile forme de teofilină cu acţiune întîrziată, care permit o biodisponibilitate optimă şi un nivel seric prelungit de 12—20 mcg/ml, se administrează în două prize (Theo-Dur) la 12 ore interval sau priză unică (Unifyl) ; menţine în timpul nopţii o teofilinemie ridicată. De menţionat, însă, că biodisponibilitatea ca şi efectul terapeutic al teofilinelor, variază de la individ la individ (12).

În legătură cu nifedipina (blocantă a canalelor de calciu), iniţial antianginos de elecţie, după descoperirea şi a acţiunii antihipertensive se afirmă că ar avea şi un rol de potenţare a efectului bronhodilatator al salbutamolului, apreciat prin mărirea şi creşterea duratei bronhodilataţiei (23) ; mai are, însă, ca şi hidralazina, acţiunea de potenţare a efectului oxigenoterapiei, ameliorînd schimbul gazos şi circulaţia pulmonară.

Scanned with OKEN Scanner

În bronșitele cronice, un produs nou prezintă interes și suscită perspective terapeutice interesante. Este vorba de bismesilatul de almitrină cu trei fracțiuni de structură moleculară : un grup dialilaminotriazina, socotit inductor al efectelor gazometrice și ventilatorii, un nucleu piperazinic, care determină disocierea între efectele gazometrice și ventilatorii și gruparea bisparafluorobenzidril, modulator al intensității și duratei efectelor gazometrice.

În bronhopatiile cronice obstructive, apar precoce modificări ale raportului ventilație/perfuzie (VA/Q), care duc inițial la hipoxie, la care se adaugă ulterior și hipercapnia, modificări față de care singura terapie erau stimulantele respiratorii și oxigenul.

Almitrina administrată oral determină o creștere durabilă a PaO_2 fără modificarea ventilației externe, fără modificarea debitului cardiac, hemodinamicii pulmonare și a consumului de oxigen. Se pare că acțiunea almitrinei este dominantă pe chemoreceptorii periferici, determinînd o ameliorare a raportului ventilație/perfuzie prin redistribuția perfuziei. În dozele uzuale, almitrina (100 mg într-o priză zilnică sau două prize de 50 mg la 12 ore interval — ultima administrare avînd un efect de 2—3 ori mai mare), modifică tulburările gazometrice la bronșiticii cronici, hipoxemici și hipercapnici, fără să modifice semnificativ parametrii hemodinamici sau spirografici. Lipsa fenomenelor secundare, buna disponibilitate (absorbție în proporție de 70%) și eficacitatea clinică și biologică, demonstrate în timp, deschid perspective interesante în încercarea de a preveni cordul pulmonar cronic din cursul bronșitelor cronice (17 ; 19 a ; 21 a ; 26).

Bibliografie

1. BIENENSTOCK J., BEFUS A. D. — Immunologie, 1980, *41*, 248—270.
2. BOUSQUET J., MENARDO J. L., GUERIN B., MICHEL F. B. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 1 575, 2 610—2 618.
3. CARNIMEO N. și colab. — *Current Ther. Res.*, 1981, *30*, 807.
4. CHRETIEN J., HUDRON G., MARSAC J. — *Méd. et Hyg.*, 1980, 1 375, 1 458—1 460.
5. DAMON M. și colab. — *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, 1983, *111*, 518—524.
6. DEGAND P. — *Méd. et Hyg.*, 1980, 1 339, 3 197—3 198.
7. ESKENASY AL. — Pneumopatiile cronice, Ed. Academiei R.S.R., București, 1981.
8. FOURNIER M. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 1 575, 2 593—2 594.
9. GODARD PH., MICHEL F. B. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 1 575, 2 597—2 601.
10. HUGUENIN-DUMITAN S. — *Méd. et Hyg.*, 1985, 1 593, 137—139.
10 a. JALEA AL., ȚIȚEICA MARIA și colab. — Modificările IgAS în afecțiuni pulmonare cronice, Sesiune Științifică IMF, 1981.
11. JOSEPH H., TONNEL A. B., TORPIER G. — *J. Clin. Invest.*, 4, 221.
12. JUNOD A. F. — *Méd. et Hyg.*, 1980, 1 393, 3 181—3 183.
13. LECOMTE J. — *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1980, 9, 250.
14. MAROIN Z., ZHELIIAMER J. H., KALMER M. — *J. Exp. Med.*, 1984, *159*, 844.

Scanned with OKEN Scanner

15. MICHEL F. B., GIRARD J. P., BOUSQUET J. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 1 575, 2 602—2 605.
16. OLARU CR. — Teză I.M.F., 1981.
17. PARAMELLE B. și colab. — *Presse Méd.*, 1984, 34, 2 094—2 099.
18. PARTORELLO E., ZANUSSI C. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 1 547, 129—136.
19. REINHARDT M. — *DIA-GM 11*, 1984, 62—70.
19 a. STANLEY H. H. și colab. — *Eur. J. Resp. Dis.*, 1983, *64*, 126, 233.
20. STEVENSON D. D. și colab. — *J. Allerg. Clin. Immun.*, 1980, *66*, 167—188.
21. SUTTON P. P. și colab. — Chest, 1981, Suppl., *80*, 889.
21 a. TELLIER P. — *Presse Méd.*, 1984, *34*, 2 083—2 090.
22. TONELL A. B., JOSEPH M., GOSSET PH. — *Lancet*, 1983, 1, 1 406.
23. VARONIER H. S. — *Méd. et Hyg.*, 1985, 1 593, 82—85.
24. VASTAG E. și colab. — *Ther. Woche*, 1984, 14, 2 062—2 074.
25. VASTAG E. și colab. — *Lungkrank.*, 1982, 8, 205.
26. YERNAULT J. C. și colab. — *Eur. J. Resp. Dis.*, 1983, Suppl. 126, 265—274.

Scanned with OKEN Scanner

Date noi în diagnosticul și tratamentul bronșitei cronice și emfizemului pulmonar

CARMEN RACOVEANU

Expunerea cronică a aparatului respirator la agenții nocivi din mediul exterior dă naștere la cîteva tipuri de reacții. Reacția specifică depinde atît de natura și intensitatea expunerii, cît și de susceptibilitatea organismului. În general, bolile obstructive pulmonare au fost clasificate mai degrabă pe baza reacțiilor aparatului respirator decît în funcție de factori etiologici și ai interacțiunii acestora cu organismul. De aceea, ele pot fi considerate mai degrabă ca sindroame clinice decît ca afecțiuni bine definite etiologic (4). Așa cum se observă în fig. 33, entitatea are un spectru larg, cuprinzînd de la afecțiuni intrinsece ale căilor respiratorii (mucoviscidoza) pînă la boli în care căile aeriene sînt indemne, dar structura acinului pulmonar este distrusă (emfizem) (10).

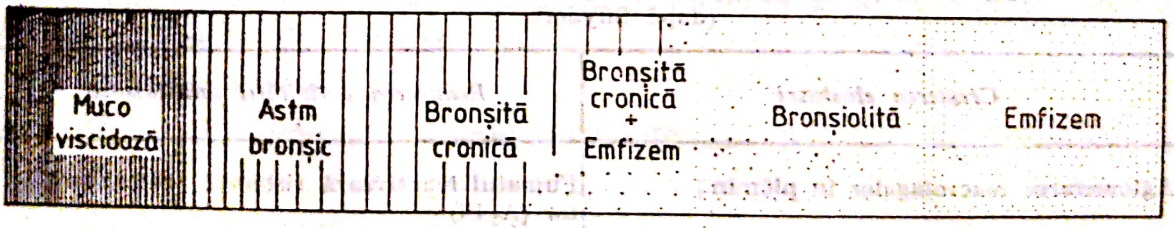


Fig. 33. — Spectrul bronhopneumopatiei cronice obstructive (după Fishman).

Folosirea termenului „bronhopatie obstructivă cronică" în medicina clinică nu este recomandabilă, deoarece, pe de o parte creează medicului impresia că a stabilit un diagnostic fundamentat științific, fapt inexact, iar pe de altă parte dă bolnavului senzația că suferă de

Scanned with OKEN Scanner

o boală cronică, progresivă, incurabilă. Deși termenul BPOC este încă de uz curent, este preferabil să se folosească termeni mai specifici, ca bronșită cronică și emfizem (18, 27).

Bronșita cronică este definită ca hipertrofia glandelor bronhice și hipersecreția de mucus, suficientă pentru a produce tuse și expectorație în majoritatea zilelor, cel puțin trei luni pe an, cel puțin doi ani consecutiv și care nu este datorată altei cauze ca tuberculoza, bronșiectazia, pneumoconioze, afecțiuni pulmonare localizate.

a) *Bronșita cronică simplă.* Expunerea prelungită și suficient de intensă la substanțe iritante determină hiperplazia glandelor bronhice, secreția anormală de mucus, perturbarea *clearance*-ului mucociliar și deprimarea mecanismelor de apărare pulmonară. Sindromul, produs mai ales de fumat și expunerea profesională, poate apărea, de asemenea, după infecții respiratorii repetate și chiar ca o complicație a astmului bronșic.

b) *Bronșita cronică obstructivă.* Inflamația cronică și obliterarea căilor aeriene mici (cu diametrul sub 2 mm) se observă la un mare număr de fumători. Cît timp leziunile sînt moderate și puțin extinse, ele nu afectează funcția pulmonară, de aceea căile aeriene mici au fost numite „zona liniștită". Modificarea probelor ventilatorii standard (VEMS/CV) apare doar cînd leziunile căilor aeriene mici sînt difuze. În această fază, survine și dispneea care confirmă caracterul obstructiv al bronșitei. Afecțiunea se observă în special la fumători ; expunerea profesională și poluanții atmosferici au însă efect aditiv (4 ; 28).

Emfizemul pulmonar este definit ca dilatarea spațiilor aeriene situate distal de bronhiola terminală, la care se asociază distrucția septurilor alveolare (10). Diagnosticul clinic al emfizemului nu se poate stabili pe aceste criterii, el se bazează pe anumite simptome și anomalii funcționale care sînt frecvent asociate cu modificările morfologice corespunzătoare emfizemului ; de aceea, diagnosticul clinic al bolii este doar prezumptiv. În patogenia bolii se incriminează deficiența sistemelor antiproteolitice (alfa-1-antitripsină). Substanțele iritante inhalate, ca și infecțiile bronhice, determină eliberarea proteazelor leucocitare intrapulmonare. Dacă acestea nu sînt neutralizate de mecanismele antiproteo-

TABELUL 50

Patogenia emfizemului pulmonar prin deficit enzimatic la fumători (după Snyder)

Creșterea elastazei	*Reducerea activității antielastază*
Aglomerarea macrofagelor în plămîn	Fumatul inactivează sistemul protează-inhibitor (A_1 Pi)
Factor chemotactic din macrofage Aflux de leucocite neutrofile în plămîn	Mieloperoxidazele neutrofilelor inactivează sistemul A_1 Pi
Eliberarea de elastază din neutrofilele stimulate de fumat Posibilă eliberare de elastază din macrofage	Macrofagele stimulate de fumat secretă oxidanți care inactivează sistemul A_1Pi

Scanned with OKEN Scanner

litice ale organismului, ele pot distruge septurile alveolare, determinînd apariţia emfizemului (32) (tabelul 50). Participarea factorilor endogeni explică de ce emfizemul apare numai la parte din fumători.

Aceste definiţii pot fi uşor aplicate cazurilor tipice, deseori, însă, sindroamele bronhoobstructive nu sînt entităţi care pot fi clar delimitate sau exprimate cantitativ. De regulă, bolnavii au cel puţin două sindroame, la care se poate asocia astmul bronşic.

Stabilirea diagnosticului clinic al bolii este un proces intelectual activ, în care medicul conturează posibilităţile preexistente în funcţie de simptomele de bază (tuse, expectoraţie, dispnee), la care se asociază informaţii referitoare la factorii etiopatogenici (vîrstă, sex, fumat, profesiune etc.). Pe baza acestui modul informaţional, se schiţează anumite probabilităţi de diagnostic. Întrebările referitoare la antecedente şi istoricul bolii aduc noi cantităţi de informaţie, determinînd rearanjarea probabilităţilor. În etapa următoare, pe lîngă examenul clinic general, medicul caută semne caracteristice a căror prezenţă sau absenţă va confirma sau infirma anumite probabilităţi. În majoritatea cazurilor, diagnosticul se stabileşte în acest stadiu, el fiind de regulă confirmat de examene suplimentare sau investigaţii speciale (9). De aceea, examenul clinic al bolnavului nu numai că nu şi-a pierdut din importanţă, dar progresele recente în domeniul fiziopatologiei pulmonare permit interpretarea semnelor clinice în termeni funcţionali.

Tusea este predominant matinală, declanşată de contactul cu aerul rece, substanţe iritante, fumat. Accentuarea tusei în clinostatism a fost pusă în legătură cu eliminarea mai uşoară a secreţiilor (6). Bolnavul consultă de regulă în timpul unui episod infecţios, cînd tusea devine obositoare, cu chinte violente, însoţite de fosfene, obnubilare sau sincopă. Între infecţia bronşică latentă şi mecanismele de apărare deficitare se stabileşte un echilibru instabil, care se rupe în cazul expunerii la frig, iritanţi, a infecţiei virale sau cu micoplasme, cînd bacteriile endobronhice se înmulţesc din nou.

Expectoraţia este un alt simptom ignorat de bolnav, deşi testul tusei productive este uneori suficient pentru depistarea bronşitei cronice. Se poate măsura sputa din primele două ore ale dimineţii sau cea din 24 de ore, care, dacă depăşeşte 100 ml şi este frecvent purulentă, sugerează bronşiectazia. Pentru aprecierea gradului de purulenţă al sputei se foloseşte clasificarea :

M_1 = mucoasă

M_2 = mucoasă cu flocoane purulente

P_1 = purulentă mai puţin de 1/3 din pahar

P_2 = purulentă între 1/3 şi 2/3

P_3 = purulentă integral.

Hemoptizia, considerată simptom frecvent în bronşita cronică, trebuie totuşi urmărită cu atenţie, deoarece repetarea ei sau caracterul sanguinolent permanent al sputei sugerează asocierea unui cancer bronşic.

Scanned with OKEN Scanner

Dispneea, simptom cu componentă psihică importantă, este în relație inversă cu ventilația maximă a bolnavului. Pentru obiectivarea și cuantificarea dispneei se poate folosi schema :

Gradul I = dispnee la urcat 2—3 etaje sau alergat pe teren plat ;
Gradul II = dispnee la mers cu persoane de aceeași vîrstă pe teren plat ;
Gradul III = dispnee la mers în pas propriu pe teren plat ;
Gradul IV = dispnee la spălat și îmbrăcat ;
Gradul V = dispnee în repaus.

Dispneea bronșiticilor este mai mică, din cauza hipercapniei cronice și a reducerii sensibilității centrilor respiratori ; ea are evoluție ondulantă, fiind mai accentuată în timpul episoadelor infecțioase (10). Spre deosebire de aceasta, dispneea emfizematosului este fixă, progresivă în faza avansată a bolii, fiind agravată de eforturi minime, ca vorbitul sau ingestia alimentelor. Două simptome specifice sugerează prezența sindromului bronhoobstructiv :

a) oprcsiunea toracică matinală, care survine la sculare și durează 10—30 minute, pînă ce tusea permite eliminarea secreților acumulate în cursul nopții ;

b) sensibilitatea anormală a bronhiilor față de substanțele iritante din mediu : fum, ceață etc., care determină accentuarea tusei și a dispneei (16).

Aspectul clinic, coroborat cu date biologice, radiologice și explorarea funcțională au permis delimitarea tipului emfizematos „roz-gîfiitor" cu dispnee intensă, la care gazele din sîngele arterial sînt normale în repaus și a tipului bronșitic „albastru-buhăit", cianotic și pletoric, cu episoade infecțioase repetate, cu hipercapnie cronică și decompensare cardiacă (tabelele 51 și 52). Cele două tipuri pot, însă, coexista, așa că aspectul „albastru-gîfiitor" nu este o raritate.

Pe lîngă *semnele clasice de hiperinflamație pulmonară*, ca : distensia toracelui, reducerea amplitudinii mișcărilor respiratorii sub 2 cm, dispariția matității precordiale, hipersonoritatea bazelor pulmonare pînă la coasta a XII-a, s-au mai descris : scurtarea distanței dintre cartilajul cricoid și stern, coborîrea traheei în inspirație și reducerea paradoxală a diametrului transvers al toracelui în inspirație (10). Deplasarea plămînului poate fi considerată ca mecanism compensator prin care se pun în tensiune fibrele elastice parenchimatoase, prevenind colapsul căilor aeriene periferice și compresia bronhiilor centrale.

Inspirația bronșiticilor poate fi atît de zgomotoasă încît se aude de la distanță, semnul fiind un indicator destul de fidel al obstrucției bronșice. Intensitatea acestui zgomot, datorat scurgerii turbulente a aerului prin trahee și primele generații de bronhii, este în raport direct cu scăderea VEMS și a debitului expirator de vîrf. Tot la nivelul traheei se poate auzi un sunet exploziv *(click)* generat de trecerea intermitentă a aerului printr-o bronhie aproape închisă (1 ; 12).

Respirația cu buzele protuzionate este un alt semn caracteristic obstrucției bronhice. Baza sa fiziopatologică este incomplet elucidată, se pare că astfel se reglează gradientele intrapulmonare de presiune, întîrziind colabarea căilor aeriene mici.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 51

Aspectul clinic al sindromului bronhoobstructiv (după Fishman, modificat)

	Predominant bronşitic	*Predominant emfizematos*
Aspect general	Picnic, supraponderal, placid, cianotic, hiperemie conjunctivală, extremităţi calde	Longilin, emaciat, anxios, roz, respiră cu buzele ţuguiate, foloseşte muşchii respiratori accesori, extremităţi reci
Vîrsta	40—55 ani	50—75 ani
Debut	Tuse	Dispnee
Cianoză	—	Moderată sau deloc
Tuse	Mai mare decît dispneea	Mai mică decît dispneea
Expectoraţie	Abundentă	Redusă
Infecţii respiratorii	Frecvente	Rare
Auscultaţie	Raluri	Murmur vezicular diminuat
Cord pulmonar şi decompensări	Frecvente	Rare, terminal
Radiologic	Transparenţă pulmonară normală, desen peribronhovascular accentuat, diafragm şi vase periferice normale, cord mare	Hipertransparenţă pulmonară, dispariţia desenului vascular în treimea externă, diafragm jos, plat, imobil, cord mic
Hematocrit	48%	52%
Evoluţie	Ondulantă cu decompensări respiratorii şi cardiace repetate	Dispnee invalidantă, evoluţie prelungită, insuficienţă cardiacă şi comă finală

TABELUL 52

Explorarea funcţională a sindromului bronnhoobstructiv

	Bronşită	*Emfizem*
Volume pulmonare	Uşoară hiperinflaţie	Hiperinflaţie excesivă, spaţiile alveolare izolate de bronhii (VR pletismo, VR heliu)
Debit expirator maxim	Diminuat, variabil de la o testare la alta şi sub acţiunea bronhodilatatoarelor	Mult diminuat, constant, neinfluenţat de aerosoli bronhodilatatori
Rezistenţa la flux	Normală sau crescută	Normală
Volumul de închidere al căilor aeriene mici	Crescut (stenoza bronhiilor mici şi a bronhiolelor)	Crescut (diminuarea elasticităţii pulmonare)
Elasticitatea pulmonară (revenirea elasticităţii)	Normală	Diminuată
Complianţa	Dependentă de funcţia respiraţiei	Crescută
Capacitatea de difuziune	Normală	Diminuată
Distribuţia intrapulmonară a aerului	Moderat neuniformă	Neuniformitate foarte accentuată
Raportul ventilaţie/perfuzie	Foarte alterat	Alterat
Gaze sanguine a) repaus	Hipoxemie — hipercapnie	Hipoxemie moderată
b) efort	Hipoxemia se reduce uneori	Hipoxemia se accentuează
Presiunea în artera pulmonară	Hipertensiune frecventă	Normală
Debitul cardiac	Mare	Normal

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de expirație forțată, măsurat cu stetoscopul pe trahee, depășește 4—6 secunde, putînd atinge pînă la 20 secunde în obstrucția bronșică severă. Cîteodată, ralurile se aud și după întreruperea voluntară a respirației, din cauza distribuției inegale a obstrucției bronhice (1).

În bronșită, se pot auzi raluri sibilante și ronflante care variază în intensitate și localizare de la o zi la alta, polimorfismul și labilitatea lor fiind un semn patognomonic. Ralurile sibilante polifonice își au originea în bronhiile mari și mijlocii, care sînt comprimate din cauza creșterii presiunii transmurale și oscilează între închidere și deschidere. Ralurile crepitante bazale sînt datorate deschiderii bronhiolelor mici care se închiseseră în expirația precedentă.

Diminuarea murmurului vezicular, specifică emfizemului, este explicată nu numai prin defectul de transmisie, ci și prin reducerea debitului de aer din cauza compresiei dinamice a bronhiilor mici, produsă de creșterea rezistenței periferice și de pierderea elasticității pulmonare. Asociația inspirației liniștite cu obstrucția expiratorie severă este un semn clinic util pentru diagnosticul emfizemului pulmonar (12).

Jugularele turgescente, ca și palparea pulsului jugular la cîțiva centimetri deasupra manubriului sternal, sînt indicatori ai creșterii presiunii intratoracice ; de aceea, interpretarea lor ca semne de decompensare cardiacă trebuie făcută cu prudență.

Cianoza centrală (cu extremități calde) se observă frecvent în bronșita cronică și este corelată cu cantitatea de hemoglobină redusă, fiind condiționată de severitatea hipoxemiei și a policitemiei secundare. Dacă cianoza este însoțită de circulație periferică deficitară (extremități reci), ea sugerează asocierea infarctului miocardic, a tromboemboliei pulmonare sau a hipoxiei tisulare severe, cu creșterea acidului lactic.

Sindromul bronhoobstructiv se însoțește deseori de hipertensiune arterială pulmonară, în producerea căreia intervin : vasoconstricția hipoxică, acidoza, reducerea patului vascular din cauza distrugerii septurilor alveolare și a tromboemboliilor pulmonare, ca și creșterea presiunii venoase consecutivă insuficienței ventriculare stîngi (tabelul 52). Se adaugă creșterea debitului cardiac, a volumului de sînge din plămîni și a vîscozității sanguine. Hipoxemia cronică determină creșterea fibrelor musculare din arteriolele pulmonare, iar acidoza respiratorie are efect sinergic. Creșterea presiunii alveolare și a celei transtoracice mărește rezistențele vasculare pulmonare. Cu alte cuvinte, la bronșitici există o legătură mecanică directă între creșterea rezistenței în căile aeriene și a celei vasculare din mica circulație. O metodă neinvazivă, sensibilă pentru detectarea hipertensiunii pulmonare este măsurarea și radiografia frontală a diametrului ramului descendent al arterei pulmonare drepte, care nu trebuie să depășească 16 mm. Dacă și ramul descendent al arterei pulmonare stîngi este peste 18 mm, hipertensiunea în mica circulație poate fi identificată în cca. 90% din cazuri (21).

Aritmiile și în special tahicardia atrială multifocală sînt mai frecvente la pulmonarii cronici decît la bolnavii cu cardiopatie ischemică, frecvența aritmiilor ventriculare este însă similară. Folosirea excesivă a simpatomimeticelor și a teofilinei agravează aritmiile, care pot fi

Scanned with OKEN Scanner

fatale. Dimpotrivă, ameliorarea bolii cu corectarea hipoxemiei și a acidozei fac să dispară tulburările de ritm (30).

O problemă dificilă este *depistarea hipertrofiei ventriculare drepte* înainte de apariția semnelor clinice de decompensare cardiacă. Criteriile electrocardiografice de hipertrofie ventriculară dreaptă sînt prezentate în tabelul 53. Primele șapte semne sînt sugestive, ultimele trei

TABELUL 53

Criterii ECG de hipertrofie ventriculară dreaptă în bronșita cronică și emfizem (după Holford și Fishman)

1. Unde *P* izoelectrice în derivația I sau deviația axială dreaptă a vectorului P.
2. *P* pulmonar (creșterea amplitudinii undei *P* în II, III și V_1).
3. Tendință la devierea axei complexului *QRS* la dreapta.
4. Raportul *R/S* în $V_6 > 1$.
5. Complexul *QRS* cu voltaj scăzut.
6. Aspectul $S_1 Q_3$ sau $S_1 S_2 S_3$.
7. Bloc de ramură dreaptă incomplet (rareori complet).
8. Raportul R/S în $V_1 > 1$.
9. Rotația orară a axei electrice.
10. Unde *Q* adînci sau aspect *QS* în derivațiile inferioare și precordiale medii sugerînd sechele de infarct.

sînt mai caracteristice. Modificările electrocardiografice nu pot depista însă creșterea incipientă a masei ventriculului drept în sindromul bronhoobstructiv, din cauza hiperinflației pulmonare, a rotației orare și a deplasării cordului. Dacă semnele ECG sînt prezente, dilatația ventriculului drept este importantă. În sfîrșit, semne de hipertrofie ventriculară dreaptă pot apărea tranzitor în timpul episoadelor infecțioase intercurente, cu insuficiență respiratorie consecutivă.

Vectocardiograma este o metodă mai sensibilă pentru detectarea suferinței ventriculului drept în bronhopneumopatia cronică obstructivă. Modificările apar în special în planul orizontal și constau din deplasarea ansei vectoriale spre dreapta și anterior. Vectocardiograma poate fi folosită ca metodă indirectă pentru detectarea, dar nu pentru cuantificarea, modificărilor hemodinamice.

Scintigrama cu thaliu-201 este tehnica cea mai fidelă pentru depistarea precoce a hipertrofiei ventriculare drepte. Distribuția izotopului este determinată de irigația regională și de masa miocardică. În mod normal, în repaus, ventriculul drept nu se vede și pe scintigramă apare doar ventriculul stîng, din cauza masei musculare mai mari. La bolnavii cu hipertensiune pulmonară, imaginea ventriculului drept se observă și în repaus și dacă hipertrofia este importantă, peretele ventricular apare îngroșat (21).

Cercetări recente au arătat că somnul constituie o perioadă de mari tulburări fiziopatologice și de pericol maxim pentru bolnavii cu sindrom bronhoobstructiv. Unii bronșitici pot avea perioade de apnee de 10—20 secunde, cu hipoxemie arterială severă și asfixie consecutivă. care trezesc bolnavul. Fazele somnului sînt perturbate, explicînd somnolența bolnavilor în timpul zilei. În timpul somnului, schimbul pulmo-

Scanned with OKEN Scanner

nar de gaze se deteriorează, hipertensiunea pulmonară se agravează, apar aritmii. Sedarea acestor bolnavi chiar cu benzodiazepine poate fi periculoasă, dimpotrivă oxigenoterapia în timpul nopții reduce riscul complicațiilor cardiace (11).

Bolnavii cu afecțiuni obstructive pulmonare se adaptează prost la efort, nu numai din cauza creșterii excesive a cerințelor de ventilație, ci și a limitării capacității ventilatorii. Stimulii care determină mărirea disproporționată a debitului ventilator pe minut sînt hipoxia datorată tulburărilor în distribuția aerului și sîngelui din plămîni și ventilația în exces a spațiului mort. Reducerea capacității ventilatorii se datorează, în primul rînd, obstrucției la scurgerea aerului prin bronhii și creșterii excesive a travaliului respirator (fig. 34). Menținerea ventilației de

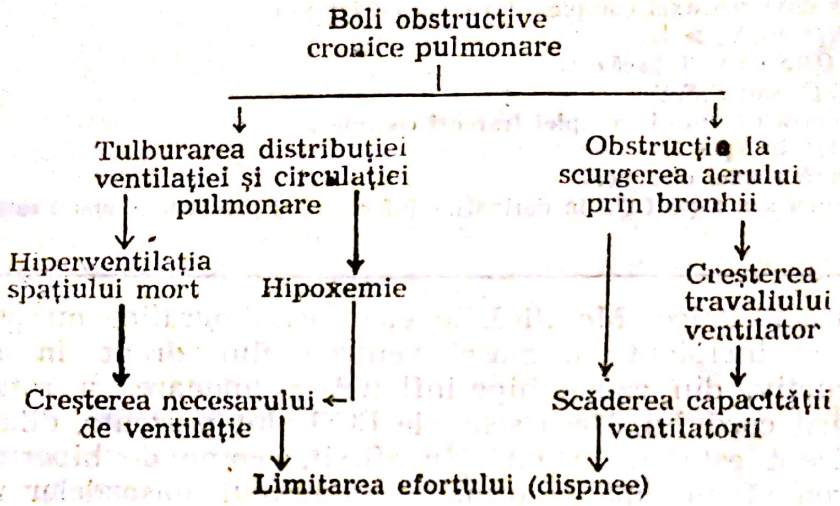


Fig. 34. — Mecanismul adaptării pulmonarilor cronici la efort (după Brown).

efort se face cu un cost energetic foarte ridicat. Oboseala musculaturii respiratorii joacă și ea un rol în reducerea capacității ventilatorii. Dacă ventilația de efort se apropie de ventilația maximă voluntară a bolnavului (care este redusă la pulmonarii cronici), apare dispneea și imposibilitatea continuării efortului (3). Diferențierea dispneei datorată bolilor obstructive pulmonare de cea din insuficiența cardiacă se poate face folosind un set de tehnici invazive și neinvazive în timpul efortului, ca : măsurarea ventilației pe minut a consumului de O_2, rezervei de ventilație (ventilația de efort/ventilația maximă voluntară), eficiența ventilației (spațiul mort/volum curent), gazele din sîngele arterial, pragul anaerob, pulsul, debitul cardiac, hemodinamica pulmonară etc. Antrenarea progresivă a pulmonarilor cronici le ameliorează toleranța la efort, dar influențează puțin probele ventilatorii, gazele sanguine și hemodinamica pulmonară. Administrarea de O_2 în timpul efortului este un adjuvant prețios pentru ameliorarea performanței acestor bolnavi (3).

Insuficiența respiratorie acută este definită ca scăderea PaO_2 sub 50 mmHg și/sau creșterea $PaCO_2$ peste 50 mmHg, la care se asociază înrăutățirea stării clinice a bolnavului : agravarea dispneei, a cianozei, cefalee, dificultate în exprimare, confuzie.

Scanned with OKEN Scanner

Progresele realizate în domeniul insuficienței respiratorii acute reies clar din studiul datelor statistice din care se observă că în 1960 supraviețuirea la un an era de cca 50%, la 2 ani de 30% și la 5 ani de 10%, în timp ce date recente arată că supraviețuirea la 2 ani, după o decompensare respiratorie, este de cca 72%, majoritatea deceselor fiind datorate neoplasmului sau infarctului miocardic și nu bolii de bază (13). Surprinzător, tendința este spre evitarea aparaturii complicate, accentul punîndu-se pe oxigenoterapia controlată și tratarea factorilor precipitanți (2). Astfel, peste 75% dintre bolnavi pot fi tratați conservativ, traheostomia și respirația asistată fiind rezervate celor cu hipoxemie accentuată ($PaO_2 < 30$ mmHg) și acidoză severă. Spitalizarea într-o unitate de terapie intensivă reduce substanțial mortalitatea. Dintre factorii declanșatori sînt de reținut :

a) Infecția, răspunzătoare de peste 55% din decompensările respiratorii, poate trece neobservată deoarece febra poate lipsi sau este moderată, ca și leucocitoza. Bolnavii cu sindrom bronhoobstructiv sever au mecanismele de apărare deficitare, observîndu-se atît deprimarea imunității celulare, cît și a funcției bactericide leucocitare. Din această cauză, căile lor aeriene sînt rapid colonizate cu germeni gramnegativi din flora de spital, frecvența infecțiilor nosocomiale (*Klebsiella*, *Pseudomonas* etc.) fiind ridicată.

b) Insuficiența ventriculară stîngă, mult mai frecventă decît se bănuiește, deoarece bolnavii cu bronșită cronică și emfizem sînt la vîrsta la care se asociază hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică și deci suferința ventriculară stîngă. Din cauza afecțiunii pulmonare, chiar episoade moderate de insuficiență ventriculară stîngă pot precipita decompensarea respiratorie. În plus, diagnosticul este dificil deoarece semnele clinice pot fi mascate de prezența bronșitei și a emfizemului. Cea mai bună metodă de diagnostic este radiografia, pe care se observă redistribuția sîngelui către teritoriile pulmonare superioare și lărgirea diametrului venelor pulmonare din această zonă. Cateterismul, prin care se demonstrează creșterea presiunii „capilare" pulmonare trebuie rezervat cazurilor deosebite (2).

c) Tromboembolia pulmonară este prezentă la cca 30% dintre bolnavii care mor cu insuficiență respiratorie și în peste jumătate din cazuri ea nu a putut fi diagnosticată în timpul vieții (26). Un semn util este agravarea bruscă a hipoxemiei, fără înrăutățirea hipercapniei, sau chiar cu ușoară scădere a $PaCO_2$. Investigația se poate continua cu o scintigramă pentru explorarea perfuziei pulmonare (Tc^{99}), care este însă mai greu de interpretat în prezența sindromului bronhoobstructiv. Combinînd studiul ventilației regionale (Xe^{133}) cu cel al perfuziei, se poate mări acuratețea metodei. În sfîrșit, angiografia pulmonară poate aduce informații deosebit de utile. Deoarece diagnosticul tromboemboliei pulmonare este dificil, se recomandă prevenirea trombozelor cu doze mici de heparină (5 000 unități la 12 ore). Heparina potențează acțiunea inhibitorie a antitrombinei III asupra factorului X și a altor proteaze, împiedicînd formarea factorului X activat (Xa) și deci a trombusului și reduce semnificativ riscul tromboembolilor pulmonare. Contraindica-

ţiile sale sînt diateza hemoragică, hemoragia cerebrală, hipertensiunea malignă, insuficienţa hepatică severă.

d) Depresiunea centrilor respiratori prin sedative, analgezice şi hipnotice, administrate chiar în doze uzuale, pentru atenuarea anxietăţii care însoţeşte dispneea. Acelaşi mecanism contribuie şi la producerea decompensărilor respiratorii postoperatorii. Tot în această categorie trebuie menţionată suprimarea brutală a stimulului hipoxic prin oxigenoterapie intempestivă.

Bolnavii cu insuficienţă respiratorie secundară bronşitei cronice şi emfizemului pot prezenta hemoragii digestive superioare datorate ulceraţiilor gastrice produse de *stress*. În patogenia acestora, se incriminează creşterea aciditătii gastrice, alterarea permeabilităţii mucoasei, perturbarea irigaţiei şi deficienţa capacităţii de tamponare a mucoasei gastrice. Profilaxia leziunilor gastrice se face cu antiacide şi cimetidină, care interferează însă farmakinetic cu teofilina.

Trombocitopenia se observă la bolnavii la care durata medie de viaţă a trombocitului scade sub două zile şi cantităţi mari de plachete sînt sechestrate în plămîni, ficat şi splină. Bolnavii trombocitopenici au risc crescut de hemoragii digestive şi mortalitatea lor este mai mare.

Prezenţa insuficienţei renale înrăutăţeşte semnificativ prognosticul, determinînd creşterea mortalităţii la peste 60%. Factorii implicaţi în patogenia insuficienţei renale sînt : hipovolemia prin deshidratare agresivă cu diuretice sau hemoragii digestive, hipotensiunea, infecţia şi medicamentele nefrotoxice. Din cauza hipoxemiei şi a acidozei din insuficienţa respiratorie, hemodinamica renală şi funcţia tubulară sînt alterate, determinînd retenţia de apă şi hiponatremia. Bolnavii cu insuficienţă respiratorie pot avea retenţie hidrică şi hipoosmolaritate din cauza secreţiei excesive de hormon antidiuretic (26).

În domeniul explorării funcţionale, progrese s-au realizat mai ales în depistarea fazei preclinice a bolii, respectiv a *suferinţei căilor aeriene mici*. Obstrucţia acestora nu modifică nici VEMS, nici rezistenţa din căile aeriene, deoarece rezistenţa periferică reprezintă doar 10% din rezistenţa pulmonară totală. Pentru diagnosticarea acestei anomalii se foloseşte o baterie de teste cu sensibilitate şi specificitate variabilă, dintre care amintim :

— reducerea debitelor maxime la volume pulmonare mici, aspect care se poate observa atît pe expirograma forţată, pe care se poate determina debitul maxim între 25 şi 75% sau între 50 şi 75% din expiraţie, sau pe curba flux-volum, pe care se urmăreşte debitul maxim la 50% şi 75% din expiraţie ;

— comportamentul diferit al curbelor flux-volum obţinute în timpul respiraţiei în aer şi ulterior în amestec de heliu şi oxigen, amestec cu densitate mai mică ;

— creşterea volumului „de închidere" determinat cu un gaz inert, care exteriorizează colabarea precoce a căilor aeriene mici ;

— creşterea volumului rezidual, care reflectă retenţia de aer în alveole ;

— neuniformitatea proprietăţilor mecanice ale unităţilor funcţionale pulmonare, ceea ce face ca fiecare teritoriu pulmonar să aibă un

Scanned with OKEN Scanner

comportament mecanic particular, transformînd plămînul într-un ansamblu eterogen de zone bine și rău ventilate. Din această cauză, complianța pulmonară dinamică variază invers proporțional cu frecvența respiratorie;

— din cauza inegalității constantelor mecanice pulmonare, distribuția intrapulmonară a aerului este perturbată și timpul de amestec (detetrminat cu heliu) se mărește ;

— urmează perturbarea raportului dintre ventilația și perfuzia alveolară, care determină creșterea gradientului alveoloarterial pentru oxigen, ajungîndu-se cîteodată la moderată hipoxemie arterială (8).

Tratament. Concepția terapeutică în bronșita cronică și emfizemul pulmonar a devenit mai comprehensivă, incluzînd, pe lîngă tratamentul medicamentos, terapia fizică, educațională etc. Spre deosebire de „reabilitarea" bolilor acute (traumatisme), în care scopul este readucerea bolnavului la normal, scopul reabilitării pulmonarilor cronici este ca, în limitele modificărilor patologice existente, să se cîștige maximum de adaptare funcțională și să se obțină, pentru bolnav, o viață cît mai confortabilă. În general, accentul se pune pe ameliorarea toleranței la efort, creșterea activității zilnice, îmbunătățirea calității vieții (atenuarea simptomelor), reducerea spitalizărilor și mai puțin pe prelungirea supraviețuirii sau ameliorarea probelor funcționale respiratorii.

Prima etapă a programului terapeutic este evaluarea corectă a bolnavului, pentru a aprecia severitatea bolii și factorii de predicție ai răspunsului favorabil la tratament.

Spirometria înainte și după bronhodilatație permite depistarea bolnavilor cu un grad mare de reversibilitate a obstrucției bronhice, care vor beneficia de tratamentul bronhodilatator. Determinarea volumelor pulmonare statice (CPT, CRF, VR) prin diluție de heliu sau pletismografie este utilă pentru cuantificarea hiperinflației și a retenției intrapulmonare de aer. Capacitatea de difuziune a CO_2 aduce informații asupra capilarelor pulmonare și, deci, a gradului de distrugere anatomică (emfizem) care poate explica prezența sindromului obstructiv ireversibil. Proba de efort este necesară dacă anomaliile funcționale mai sus menționate nu explică severitatea dispneei bolnavului. În sfîrșit, determinarea gazelor sanguine constituie un criteriu obiectiv pentru aprecierea evoluției.

Personalitatea bolnavului este, de asemenea, un indicator important. S-a observat, astfel, că bolnavii cu comportament psiho-social bun și scor ridicat la testarea inteligenței au prognostic mai bun (17).

Înlăturarea componentei reversibile a obstrucției bronșice. Tonusul musculaturii bronșice este reglat de nivelul calciului intracelular, creșterea sa ducînd la activarea sistemului actină-miozină și la contracția musculară, în timp ce scăderea sa determină relaxarea. La rîndul său, concentrația calciului este sub dependența sistemului nucleotizilor ciclici AMP — GMP. AMP ciclic controlează tonusul musculaturii bronhice la două nivele. În primul rînd, el mărește rata de pompare a calciului din celule, acțiune pe care o realizează prin activarea proteinkinazelor. Astfel sînt fosforilate proteinele specifice care-și modifică activitatea biochimică, fiind răspunzătoare de efectul direct sau indirect al agonistului. În acest mod, fosforilarea fosfolambamului duce la acti-

Scanned with OKEN Scanner

varea ATP-azei calcice din reticulul sarcoplasmei și mărește sechestrarea ionilor de calciu. În al doilea rînd, o proteinkinază dependentă de AMP poate inhiba formarea complexului actină-miozină. Pentru a interacționa cu actina, lanțurile ușoare de miozină trebuie să fie fosforilate. Procesul este controlat de miozinkinază, care, la rîndul său, este dependentă de ciclul fosforilare-defosforilare, în care forma fosforilată a enzimei este inactivă. Din fig. 35 se observă că fosforilarea miozinei este

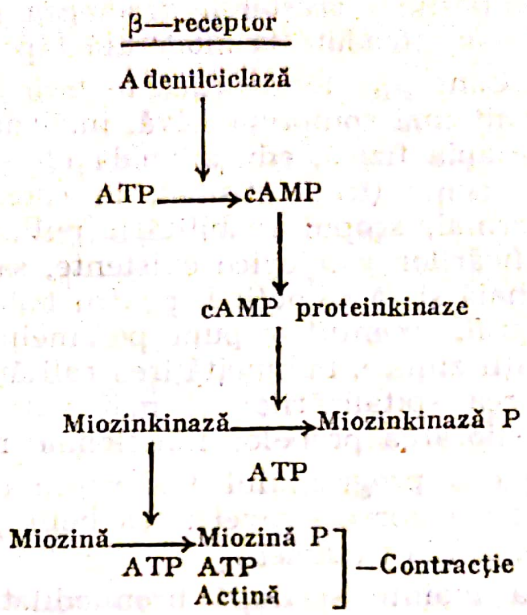


Fig. 35. — Rolul AMP ciclic în contracția musculară (după Cushley).

catalizată de o proteinkinază dependentă de cAMP, astfel încît creșterea AMP ciclic intracelular duce la activarea miozinkinazei inhibitoare, fosforilarea miozinei este împiedicată și contracția musculară nu se poate produce (31).

Simpatomimeticele. Răspunsul celulei bronhice la diferiți stimuli este mediat de adenilciclază, enzimă prezentă în membrana celulară, care intervine în conversia ATP în AMP ciclic. Efectul farmacodinamic al simpatomimeticelor este condiționat de afinitatea substanței pentru receptor, de numărul de receptori prezenți în celule și de eficacitatea medicamentului, respectiv de abilitatea sa de a activa receptorii. În cuplarea agonistului cu adenilciclaza, intervine guanozintrifosfatul (GPT). Folosirea teoriei ligand — receptor a permis elaborarea cîtorva modele de activare a adenilciclazei. S-a observat astfel că beta-simpatomimeticele își exercită selectivitatea pe două căi : procaterolul, zinterolul și salmefamolul se leagă selectiv de $beta_2$-receptori, pe care-i activează ; celelalte simpatomimetice ca salbutamolul, terbutalina, fenoterolul, soterenolul au afinitate aproximativ egală pentru $beta_1$- și $beta_2$-receptori, dar sînt eficace numai pe ultimii. În general, modificarea structurii catenei laterale mărește beta-selectivitatea preparatului, reducîndu-i efectele secundare cardiovasculare, iar modificarea poziției

grupărilor OH de pe inelul benzenic împiedică degradarea produsului prin catecolortometiltransferază, mărindu-i timpul de acțiune (5).

Simpatomimeticele uzuale sînt prezentate în tabelul 54. Tendința este de a se renunța la cele cu durată scurtă de acțiune (izoprenalină) și să se folosească substanțe cu acțiune prelungită : fenoterol (Berotec), salbutamol etc., la care riscul supradozajului este mai mic.

TABELUL 54

Simpatomimeticele uzuale (după Skidmore)

Denumirea	*Selectivitatea*	*Oral (mg)*	*Inhalare (μg)*	*Durata (ore)*
Adrenalină	nu	—	250	0,1—1
Efedrină	nu	20—50	—	1—2
Izoprenalină	nu	—	80—160	0,5—1
Izoetharină	da	10	350	1—2
Rimiterol	da	10	200	1—2
Orciprenalină	slab	20	750	1—3
Terbutalină	da	5	250	4—6
Fenoterol	da	—	200	4—8
Reproterol	da	20	500	3—6
Salbutamol	da	2—4	200	4—6
Pirbuterol	da	10—15	200	4—6
Procaterol	da	50	—	6—8
Clenbuterol	da	20	—	12

Terapia bronhodilatatorie este indicată la toți bolnavii cu sindrom bronhoobstructiv, deoarece permite înlăturarea unui element potențial reversibil al bolii. Fără îndoială, răspunsul cel mai bun se obține la bolnavii la care VEMS crește cu 10—20% după bronhodilatatorii. Decizia de a administra un tratament bronhodilatator de probă nu trebuie bazată numai pe ameliorarea valorilor spirometrice, deoarece sînt bolnavi care realizează un grad de bronhodilatație chiar dacă ea nu atinge pragul de semnificație. În plus, beta-simpatomimeticele au efect stimulator asupra acțiunii cililor și a *clearance*-ului mucociliar (17 ; 31).

Folosirea căii inhalatoare este de preferat, deoarece raportul eficiență/toxicitate este mai bun decît la calea perorală. Deși s-a insistat mult în literatura mai veche asupra riscurilor legate de medicația simpatomimetică, apariția preparatelor noi beta-selective și cu durată prelungită de acțiune face ca această grupă de dilatatorii să fie remarcabil de puțin toxică. Singurele efecte secundare sînt tahicardia moderată și tremorul (35). Alt inconvenient poate fi apariția tahifilaxiei, datorată atît scăderii afinității substanței pentru receptori, cît și diminuării numărului de receptori.

Anticolinergicele își exercită acțiunea bronhodilatatorie în căile aeriene mari, în contrast cu simpatomimeticele, care acționează asupra căilor aeriene mici. Totuși, cercetări recente au arătat că, după injectarea atropinei intravenos se modifică rezistența pulmonară totală și

complianța, sugerînd că anticolinergicele ar avea efect și pe căile aeriene mici (25). Ele produc bronhodilatație prin inhibiția competitivă a receptorilor colinergici din mușchiul neted bronhic, antagonizînd acetilcolina. Prin acest mecanism se blochează bronhoconstricția vagală, declanșată mai ales de substanțele iritante care pătrund în bronhii. Acțiunea anticolinergicelor se exercită prin intermediul GMP ciclic, nucleotid intracelular care crește în timpul bronhoconstricției vagale, ca urmare a stimulării guanilciclazei. Se pare că raportul între cele două sisteme de nucleotizi cAMP-cGMP modulează tonusul musculaturii bronhice (19).

Ipratropiumbromid (Atrovent) este un derivat cuaternar de N-izopropilatropină, care induce bronhodilatație lentă, dar de mai lungă durată. Preparatul este indicat cu precădere în bronșita cronică obstructivă, deoarece înlătură bronhoconstricția reflexă produsă de inhalarea cețel, substanțelor iritante etc. Spre deosebire de astm, în bronșita cronică efectul bronhodilatator al ipratropiului este similar cu cel al salbutamolului și fenoterolului. Asocierea ipratropium-fenoterol (Berodual) permite obținerea bronhodilatației maxime cu o doză mai mică de fenoterol, evitînd apariția efectelor secundare. În plus, ea influențează favorabil distribuția ventilației și perfuziei alveolare, ameliorînd schimburile pulmonare de gaze (24 ; 29).

Oxitropium bromid, ultimul apărut, are efecte similare cu ipratropium, acțiunea sa bronhodilatatorie fiind ceva mai intensă și de mai lungă durată. Anticolinergicele sînt indicate ca alternativă la bronșiticii care nu răspund adecvat la simpatomimetice. În plus, combinația beta-simpatomimetic cu anticolinergic poate fi utilă la bolnavii la care oricare din cele două medicamente folosite separat nu au fost eficiente (25).

Teofilina inhibă fosfodiesteraza, crescînd pe această cale concentrația AMP ciclic intracelular (34). Deși administrarea sa nu influențează nivelul AMP ciclic din plasmă, ea potențează însă creșterea AMP indusă de beta-simpatomimetice. Explicația fenomenului constă în comportamentul diferit al sintezei și degradării AMP ciclic. Astfel, acțiunea adenilciclazei este dependentă de numărul de beta-receptori ocupați și independentă de concentrația inițială a AMP. Sinteza AMP crește, deci, pe măsură ce activitatea adenilciclazei crește. Hidroliza AMP urmează însă altă kinetică enzimatică, distrucția sa fiind dependentă de concentrația inițială a AMP. Dacă se inhibează cu teofilină acțiunea fosfodiesterazei cînd concentrația AMP este mică, efectul bronhodilatator va fi puțin evident ; dacă însă nivelul inițial de AMP este ridicat (stimulare beta-simpatomimetică), inhibiția fosfodiesterazei va deveni mult mai importantă (34). Deoarece atît simpatomimeticele, cît și teofilina cresc nivelul celular de AMP ciclic pe căi diferite, o teorie unitară constă în considerarea cAMP ca mesager secundar în modularea tonusului musculaturii bronhice (7) (fig. 36).

Altă acțiune a teofilinei, studiată în ultimii ani, este inhibarea competitivă a adenozinei, nucleotid derivat din AMP, care condiționează concentrația cAMP intracelular prin intervenția asupra adenilciclazei. La astmatici, inhalarea adenozinei are efect bronhoconstrictor, care poate fi inhibat prin teofilină. În sfîrșit, se pare că teofilina are efect sim-

Scanned with OKEN Scanner

patomimetic fie direct la nivelul glandelor suprarenale, mărind eliberarea catecolaminelor, fie indirect, stimulînd activitatea simpatică centrală (7).

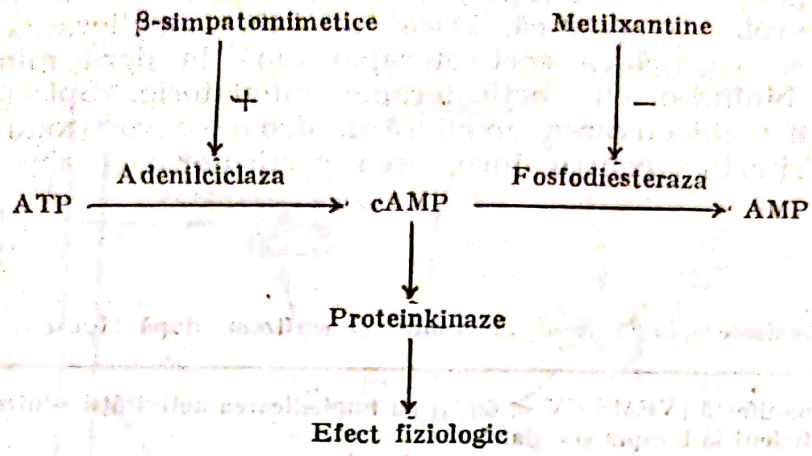


Fig. 36. — Rolul β-simpatomimeticelor și teofilinei în relaxarea musculaturii bronhice (după Cushley).

Terapia combinată cu teofilină și simpatomimetice produce efect bronhodilatator aditiv, fie prin mecanismul biochimic descris mai sus, fie prin sumarea a două activități bronhodilatatorii suboptimale (35). Teofilina este activă și la persoanele refractare la simpatomimetice.

Teofilina este metabolizată 90% în sistemul microzomal hepatic, prin oxidare și demetilare ; restul de 10% se excretă nemodificată prin urină. Metabolismul hepatic prezintă însă mari variații interindividuale și este afectat de boli hepatice, insuficiență cardiacă, febră (scăderea *clearance*-ului) sau de fumat (creșterea *clearance*-ului), ca și de alți factori ca sexul, vîrsta, dieta, interferența cu alte medicamente (luminal etc.). Din această cauză menținerea nivelului sanguin eficient (10 γ/ml) este dificilă, limita dintre doza terapeutică și cea toxică a medicamentului fiind destul de strînsă (10—20 γ/ml). În consecință, pentru administrarea parenterală se recomandă o doză de încărcare de 6 mg/kilocorp în 30 de minute, urmată de tratament de întreținere de 0,5 mg/kilocorp pe oră, cantitate care se reduce la 0,2 mg/kilocorp/oră în cazul afecțiunilor hepatice sau al insuficienței cardiace. Studiile farmacokinetice au influențat și prescripția perorală a medicamentului. La începutul anilor 1970, accentul s-a pus pe prepararea formelor de teofilină solubilă, cu absorbție digestivă bună. Totuși, pentru menținerea concentrației sanguine optime, teofilina trebuie administrată prea des, mărind riscul supradozajului. De aceea, s-a trecut spre preparate cu resorbție lentă, care asigură bronhodilatația timp de 12 ore, evitînd efectele toxice secundare. Ele sînt preferate și de bolnavi, din cauza ritmului mai rar de administrare (34). Alt progres este realizarea teofilinei anhidre, care poate fi folosită în aerosoli.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia. Folosirea corticoterapiei în bronșita cronică și emfizem este rezervată cazurilor care răspund parțial la tratament bronhodilatator și celor cu obstrucție bronhică severă (VEMS < 1 000 ml), care nu le permite continuarea activității zilnice. Din cauza efectelor potențial toxice a corticoterapiei de lungă durată, este bine să se facă întîi o probă terapeutică. Dacă se obține ameliorarea clinică și spirografică, se va scădea corticoterapia pînă la doza minimă utilă, eventual combinînd-o cu corticoterapie inhalatorie. Spirografia este necesară pentru obiectivarea ameliorării, deoarece cortizonul are efect euforizant. Criteriile pentru încercarea corticoterapiei sînt prezentate în tabelul 55.

TABELUL 55

Corticoterapia în bronșita cronică și emfizem (după Hudson)

1. Boală clinic manifestă (VEMS/CV < 60%) cu împiedicarea activității zilnice.
2. Răspuns insuficient la terapia standard.
3. Anterior tratamentului, spirometrue + bronhodilatație.
4. Prednison 40 mg dimineața, 2—4 săptămîni, continuînd restul tratamentului.
5. Repetarea măsurătorilor de la pct. 3.
6. Dacă se obține creșterea VEMS cu 15% înainte sau după bronhodilatație, se continuă cortizonul, scăzînd pînă la doza minimă utilă.
7. Dacă VEMS nu crește cu 15%, cortizonul se scade treptat și corticoterapia se întrerupe.

În general, cortizonul trebuie rezervat formelor la care predomină bronhospasmul ce nu poate fi înlăturat prin medicație uzuală sau celor cu episoade repetate de insuficiență respiratorie. Nu există o schemă fixă de tratament, corticoterapia trebuie adaptată fiecărui caz în parte, urmărindu-se controlarea simptomelor cu doza minimă de corticoizi. Astfel, administrarea unei doze mai mari pe timp scurt este superioară folosirii dozelor mici prelungite, deoarece cantitatea totală de cortizon este mai mică. Un procedeu judicios este corticoterapia discontinuă, cu 20—40 mg pe zi, timp de 5—6 zile, asociată cu antibiotice și bronhodilatatorii. Metoda este utilă în puseurile acute, iar corticoterapia se poate întrerupe brusc, evitînd riscul inhibării funcției glandelor suprarenale.

Progresele din ultimii 10 ani au arătat că aproape toate celulele organismului răspund la cortizon. Schema generală de acțiune a cortizonului este prezentată în fig. 37. Steroidul trece pasiv prin membrana celulară și se fixează pe un receptor citoplasmatic. Complexul steroid-receptor pătrunde în nucleu unde se leagă de acceptorii nucleari. După fixarea nucleară, informația este transcrisă de către ADN către un acid ribonucleic mesager. Acesta trece către ribozomul citoplasmatic, unde se face sinteza proteinelor răspunzătoare de efectul biologic. Din cauza mecanismului destul de complex, efectul cortizonului apare mai lent (minimum 15 minute *in vitro* și mai mult *in vivo)* și durează cîteva ore după înlăturarea drogului (14).

În trecut, se considera că preparatele cortizonice își exercită acțiunea prin stabilizarea membranei lizozomale, ipoteză care nu s-a con-

firmat. Astăzi se consideră că efectul favorabil al cortizonului se exercită prin inhibarea fosfolipazei A_2, prevenind formarea acidului arahidonic din fosfolipidele celulare. Astfel se blochează atît calea ciclooxigenazei, pe care iau naștere prostaglandinele, cît și calea lipooxigenazei, prin care se ajunge la leucotriene (fig. 38) (23).

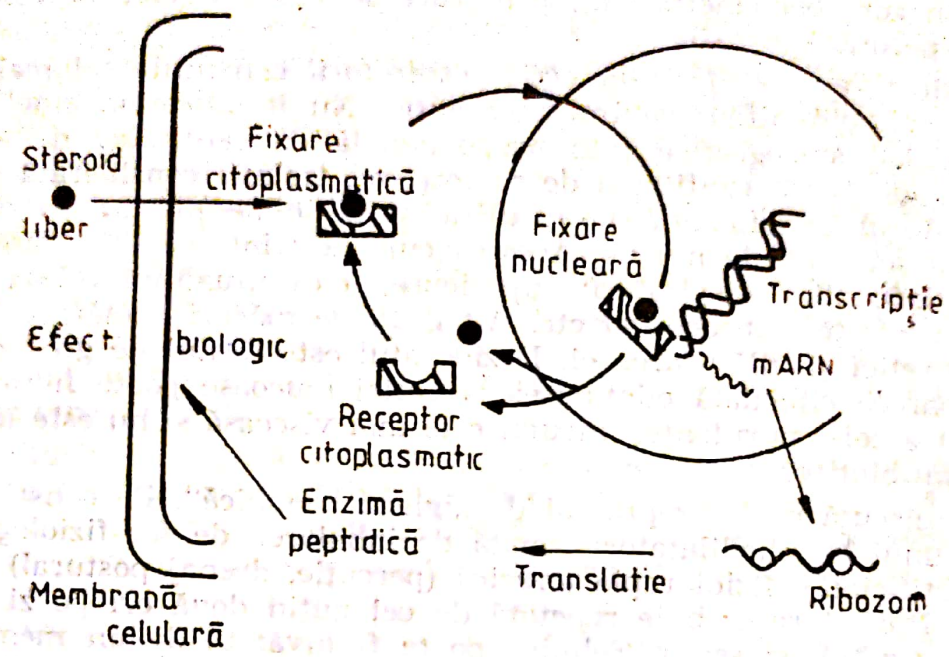


Fig. 37. — Schema generală de acțiune a cortizonului (după Harding).

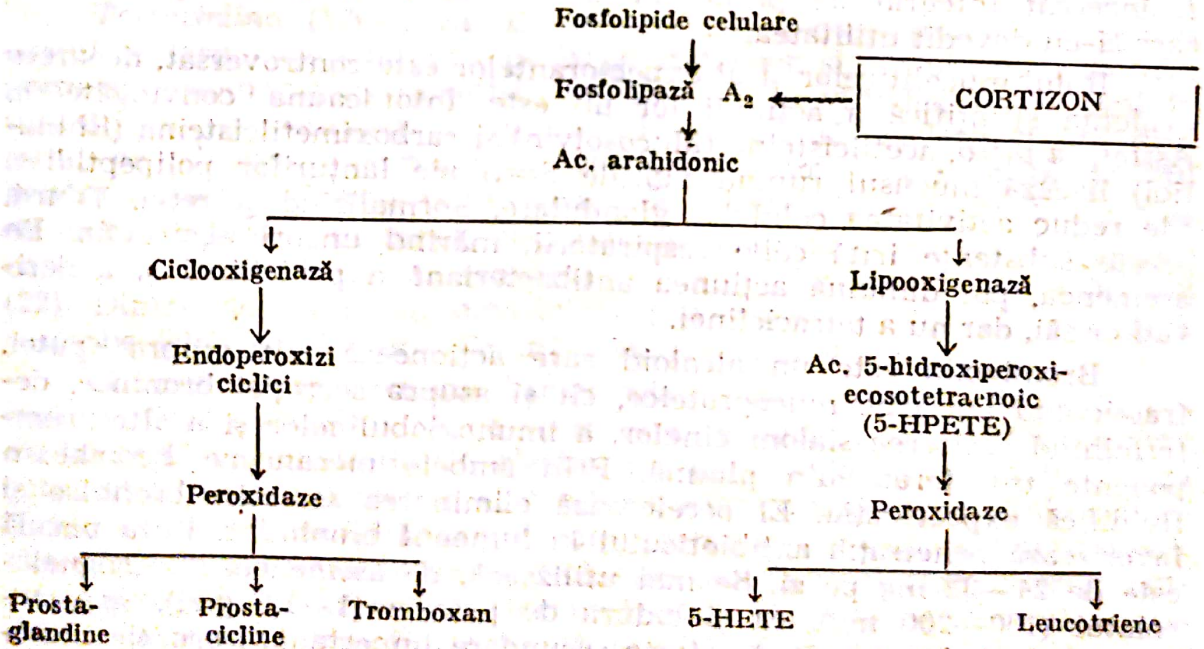


Fig. 38. — Acțiunea farmacodinamică a cortizonului (după Nicholson).

Administrarea alternă a cortizonului (la 2 zile) nu este prea eficientă în bronșita cronică, deși suprimă în mai mică măsură axa diencefalohipofizară. Efectul protector este mai evident dacă se folosesc

Scanned with OKEN Scanner

preparate cu durată scurtă de acțiune (prednison) și dacă doza se administrează integral dimineața. Administrarea parenterală (triamcinolon, betamethazon) nu este indicată, deoarece accentuează hipotrofia musculară și determină inhibiția severă a suprarenalelor. O alternativă insuficient studiată în bronșita cronică este corticoterapia inhalatorie (betamethazon, beclomethazon), prin care se poate reduce necesarul de cortizon peroral.

Înlăturarea secreției din căile respiratorii constituie cel mai vechi și poate cel mai dificil capitol terapeutic. Nu întotdeauna ameliorarea clinică și/sau spirografică este proporțională cu cantitatea de secreție eliminată, de aceea cantitatea de secreție nu trebuie considerată ca singurul criteriu de eficiență terapeutică. O serie de măsuri au ca scop reducerea secreției de mucus. Acestea cuprind : întreruperea fumatului, tratarea infecțiilor respiratorii superioare, a eventualului reflux esofagian cu aspirație consecutivă etc. Alt grup de măsuri urmăresc modificarea secreției și înlăturarea ei. Dezideratul este destul de greu de realizat deoarece cîteodată eliminarea secreției mucoase poate fi mai dificilă decît a celei purulente, întrucît este mai vîscoasă și nu este influențată de antibiotice.

Se discută mult programul de „igienă bronhică". Ea constă în inhalarea unui bronhodilatator urmată de inhalarea de ser fiziologic cald (ceață artificială), fizioterapie toracică (percuție, drenaj postural) și tuse dirijată. Procedura trebuie repetată de cel puțin două ori pe zi : dimineața la sculare și seara. Tehnica poate fi învățată de un membru al familiei, iar drenajul postural trebuie adaptat condiției fizice a bolnavului. Deoarece nu toți bolnavii beneficiază de acest program, el poate fi încercat integral de probă, după care se reținnumai procedurile care și-au dovedit utilitatea.

Rolul mucoliticelor și al expectorantelor este controversat, deoarece evidența științifică a acțiunii lor nu este întotdeauna convingătoare. Astfel, *in vitro*, acetilcisteina (Mucosolvin) și carboximetilcisteina (Rhinatiol) lizează mucusul rupînd punțile S=S ale lanțurilor polipeptidice. Ele reduc activitatea celulelor glandulare, normalizînd secreția. Totuși, aceste substanțe irită căile respiratorii, mărind uneori obstrucția. De asemenea, pot diminua acțiunea antibacteriană a penicilinei și a derivaților săi, dar nu a tetraciclinei.

Bromhexin este un alcaloid care acționează atît asupra sputei, fracționînd lanțurile mucoproteice, cît și asupra secreției bronhice, determinînd creșterea sialomucinelor, a imunoglobulinelor și a altor componente transferate din plasmă. Prin ambele mecanisme Bromhexin fluidifică expectorația. El accelerează eliminarea secreției bronhice și favorizează penetrația antibioticului în lumenul bronhiilor. Doza uzuală este de 24—32 mg pe zi. Se mai utilizează, de asemenea, glicerilguaiacolatul (100—200 mg), ca și iodura de potasiu (1—1,5 g/zi), expectorant eficient dar grevat de efecte secundare importante : erupție acneiformă, acțiune antitiroidiană și chiar vasculită (28).

Deoarece mucusul bronhic devine vîscos numai după ce a pierdut 80% din apă, procedeul cel mai eficient de fluidificare a secreției bronhice este hidratarea corectă a bolnavilor. O tehnică simplă este ingestia

unui ceai cu 2—3 g bicarbonat de sodiu, seara. Prin aceasta se previne uscarea secreției bronhice în timpul nopții. Clasica inhalație poate reduce vîscozitatea sputei cu cca 20%, cu atît mai mult cu cît secreția este mai vîscoasă și deci mai avidă de apă. La bolnavi în stare gravă, la care bronhiile mici se pot astupa cu dopuri de mucus, se va face hidratarea parenterală.

Tratamentul exacerbărilor acute. Exacerbările acute, caracterizate prin accentuarea dispneei, a tusei, prin modificarea volumului sau a aspectului sputei, la care se asociază febră și stare generală proastă, sînt frecvente în bronșita cronică. Cu excepția pneumoniilor, aceste simptome trebuie atribuite bronșitei acute. Totuși, evidențierea infecției bacteriene este destul de dificilă. În plus, bolnavii cu bronșită cronică au în mod curent în spută hemofili și pneumococi, chiar în afara puseurilor infecțioase, astfel încît izolarea acestor germeni nu are neapărat o semnificație clinică. Pe de altă parte, un procentaj ridicat din recidivele bronșitice sînt datorate virusurilor, în special din grupa rinovirusuri, mixovirus, parainfluenzae, virus sincițial respirator, adenovirus și corona virus (15 ; 20).

Culturile din spută se recomandă numai la bolnavii cu pneumonii severe, la cei care au primit antibiotice fără ameliorare clinică, la bolnavii care au fost recent spitalizați și la cei cu stare de imunodeficiență din cauza unei boli maligne asociate sau a corticoterapiei prelungite în doză mare (peste 40 mg/zi). Deși este dificil să se trateze infecția bronșică pe bază științifică ținînd seama de criterii microbiologice și farmacologice, de eficiența mecanismelor de apărare, de modul de acțiune și spectrul antibioticului, totuși experiența clinică arată că antibioticele scurtează și ameliorează episoadele acute intercurente (33).

Tetraciclina (1,5—2 mg/zi) are acțiune bacteriostatică și spectru destul de larg, care cuprinde, pe lîngă stafilococ și streptococ hemolitic, germeni gramnegativi, rickettsii, micoplasme și virusuri mari. Deși în ultimii ani s-a semnalat rezistența (13%) datorată scăderii fixării drogului pe ribozomul germenilor, tetraciclina rămîne un antibiotic util pentru tratamentul recidivelor bronșitice. Dintre efectele secundare, sînt de notat hipersensibilizarea, hepatotoxicitatea, decolorarea dinților (la copii pînă la 6—8 ani) și azotemia la cei cu funcție renală deficitară (22). Dintre derivații săi, doxiciclina (vibramicina) 200—100 mg/zi se resoarbe 90% și are timp de înjumătățire 16—18 ore.

Ampicilina are acțiune bactericidă și spectru larg, care acoperă complet flora endobronhică, de aceea este indicată în exacerbările severe de bronșită ca antibiotic de elecție. Ca mod de acțiune, ea inhibează activitatea transpeptidazelor și a altor enzime penicilinosensibile împiedicînd sinteza peptidoglicanului din peretele celular (bacteriostază). Ulterior, se activează mureinhidrolazele (autolizine), care distrug mureina și celula se lizează (bacterioliză) (22). Recent, s-a semnalat apariția unor sușe de hemofili rezistenți la ampicilină. Amoxicilina (Amoxil) 1—2 g/zi are resorbție mai mare și deci este activă în doze mai mici. Acțiunea bactericidă a amoxicilinei este mai intensă, iar concentrația sa în spută nu este influențată de prezența puroiului, de aceea antibioticul acționează și asupra speciilor persistente, răspunzătoare de recu-

Scanned with OKEN Scanner

rența bronșitei. În lipsa examenului bacteriologic, infecția bronșică se tratează ținînd seama că flora predominantă este, de regulă, sensibilă la tetraciclină și ampicilină. Se poate încerca o cură de 7—10 zile sau cîteva zile după rezolvarea puseului acut. Dacă nu s-a obținut ameliorarea, bolnavul trebuie reevaluat după 48—72 ore; în acest caz se pot folosi aminoglicozide, cefalosporina etc.

Trimetoprim — sulfametoxazol (Biseptol 2 g/zi) are efect bactericid inhibînd conversia acidului folic și spectrul de acțiune similar tetraciclinei și ampicilinei. Contraindicațiile Biseptolului sînt: insuficiența renală cu creatinină peste 2 mg și anemia megaloblastică. Dintre efectele secundare sînt de reținut: potențarea sulfamidelor antidiabetice, erupții cutanate, hipersensibilitate.

Bibliografie

1. BOHADANA A. B., PESLIN P. — *Thorax*, 1978, *35*, 345.
2. BONE R. C. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1981, *65*, 3, 563.
3. BROWN H. B., WASSERMAN K. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1981, *65*,
4. BURROWS B. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1981, *65*, 3, 455.
5. COSTELLO J. F., MURRAY J. F. — Respiratory disorders, în: "Clinical Pharmacology", Melmon K. L., Morelli H. F (sub red.), McMillan, New York-Toronto-Londra.
6. CROFTON J., DOUGLAS A. — "Respiratory diseases", Blackwell, Oxford, 1975.
7. CUSHLEY M., HOLGATE S. T. — Theophylline, în: "Development of antiasthma drugs", Butterworth, 1984.
8. DUȚU ȘT., JIENESCU Z. — Ghid de investigații funcționale respiratorii, Edit. Medicală, București, 1984.
9. EMERSON P. — Clinical diagnostic of respiratory disorders, în: "Thoracic medicine", Emerson P. (sub red.), Butterworth, 1981.
10. FISHMAN A. — Pulmonary diseases and disorders, McGraw-Hill, Philadelphia, 1980.
11. FLEETHAM J. A., MEZON B., WEST P. și colab. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1980, *122*, 583.
12. FORGACS P. — *Brit. J. Dis. Chest.*, 1971, *65*, 170.
13. FRANCIS P. B. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1983, *67*, 3, 657.
14. HARDING S. M. — Corticosteroids, în "Development of antiasthma drugs", în: *ibid.* 7.
15. McHARDY V. U., INGLIS J. M. și colab. — *Brit. J. Dis. Chest.*, 1980, *74*, 228.
16. HOWELL J. B. L. — Chronic lung disease with air-flow obstruction — chronic bronchitis and emphysema, în: *ibid.* 9.
17. HUDSON L. D., PIERSON D. J. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1981, *65*, 3, 629.
18. KANNER R. E. — *Chest*, 1978, *74*, 241.
19. KUNKEL G. — Pathophysiologie von Vagus und Sympathikuswirkung und Bronchialsystem, în: „Interaktion von Vagus und Sympathikus bei Bronchialerkrankungen, D. Nolte, Lichterfeld A. (sub red.), Urban und Schwarzenberg, München-Viena-Baltimore, 1980.
20. LASSOUED K., FOURNIER M., PARIENTE R. — Les infections respiratoires chez l'insuffisant respiratoire echronique, *Méd. et Hyg.*, 1984, 1 560, 1 314.
21. MATTHAY R. A., BERGER H. R. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1981, *65*, 3, 489.

Scanned with OKEN Scanner

22. MURRAY B. E., MOELLERING R. C. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1980, *64*, 3, 319.
23. NICHOLSON D. P. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1983, *67*, 3, 717.
24. OFFERMEIER J., GRIESSELL H. J., ROOYEN J. — Functional synergism between beta-adrenergics and anticholinergics at receptor level, în : *ibid.* 19.
25. PAKES G. E. — Anticholinergic drugs, în : *ibid.* 7
26. PINGLETON S. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1983, *67*, 3, 725.
27. RACOVEANU C. L. — *Med. interna (Buc.)*, 1978, *30*, 481.
28. RACOVEANU C. L. — Bronhopneumopatia cronică obstructivă, în : „Tratat de medicină internă", Aparatul respirator, Păun R. (sub red.), Edit Medicală, București, 1983.
29. RACOVEANU C. L., STROESCU V. și colab. — Etude comparative du fenoterol et de l'association fénotérol-ipratropium sur les volumes pulmonaires statiques et la PaO_2, *Rev. Roum. Méd.-Méd. Int.*, 1984, *22*, 259.
30. SENIOR R. M., LEFRANK S. S., KLEIGER R. E. — *Chest*, 1979, *75*, 1, 1.
31. SKIDMORE J. F. — Drugs acting at adrenoceptors, în : *ibid.* 7.
32. SNIDER G. L. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1981, *65*, 3, 647.
33. UZZAN B., DUSSER D., HUCHON G. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 1 560, 1 327.
34. * * * — *J. Intern. Med. Res.*, 1979, 7, 114.
35. * * * — Obstruktive Atemwegerkrankungen, Symposium Wien, G. Witzstrock, Kőln, 1979.

Date actuale privind tratamentul antiinflamator al unor boli reumatice

ȘT. ȘUȚEANU

În ultimii ani s-au realizat progrese însemnate în diagnosticul și tratamentul reumatismelor inflamatorii cronice și al celorlalte boli reumatice întîlnite frecvent în practica medicală. Grupa reumatismelor inflamatorii cuprinde numeroase afecțiuni, din rîndul cărora vom cita numai cîteva la care ne vom referi cu precădere, și anume : poliartrita reumatoidă, spondilartrita anchilozantă, reumatismul psoriazic, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy și polimialgia reumatică.

Ne propunem să prezentăm mai întîi unele generalități asupra tratamentului medicamentos al reumatismelor inflamatorii cronice, după care, în acest referat, vom dezvolta problema tratamentului antiinflamator (cortizonic și necortizonic) al acestor boli și al altor boli reumatice. Într-un al doilea referat vom prezenta tratamentul de fond al poliartritei reumatoide și al celorlalte reumatisme inflamatorii cronice.

Prin tratamentul medicamentos al reumatismelor inflamatorii cronice ne propunem să realizăm mai multe obiective, și anume : înlăturarea durerii și redorii matinale, moderarea sau chiar înlăturarea reacțiilor inflamatorii, prevenirea leziunilor tisulare și creșterea capacității reparațiilor tisulare.

Pentru realizarea acestor obiective, dispunem astăzi de două grupe de medicamente, și anume :

I. *Substanțe cu acțiune analgeto-antipiretico-antiinflamatorie.* Aceste substanțe au un efect rapid, imediat, care dispare la scurt timp după încetarea administrării ; ele se numesc substanțe antiinflamatorii sau FAARD ("fast acting antirheumatic drugs") ; medicamentele antiinflamatorii se împart în două subgrupe și anume : antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS) și antiinflamatoriile steroidiene (hormonii glucocorticoizi).

II. *Substanțe cu acțiune lentă,* fără efect antiinflamator, care fac parte din tratamentul de fond al poliartritei reumatoide și al celorlalte

reumatisme inflamatorii cronice; aceste medicamente fac obiectul unui alt referat, așa cum am precizat mai sus.

Vom prezenta, deci, antiinflamatoriile nesteroidiene și hormonii glucocorticoizi, insistînd asupra medicamentelor noi, ca și asupra datelor noi referitoare la substanțe folosite de mai multă vreme.

Antiinflamatoriile nesteroidiene

Antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS) sînt substanțe utilizate pe o scară foarte largă atît în tratamentul reumatismelor inflamatorii cronice, cît și în tratamentul artrozelor, al reumatismului abarticular, al reumatismelor metabolice.

AINS sînt utile în tratamentul reumatismelor antiinflamatorii cronice grație celor trei acțiuni pe care le exercită, și anume : antipiretică, antalgică și antiinflamatorie. Cea mai importantă acțiune este, bineînțeles, cea din urmă.

Acțiunea antiinflamatorie a AINS se realizează prin mai multe mecanisme, și anume :

1) AINS inhibă sinteza prostaglandinelor, substanțe implicate în producerea proceselor inflamatorii ; această inhibare se realizează prin acțiunea AINS de a bloca ciclooxigenaza, enzimă care realizează conver-

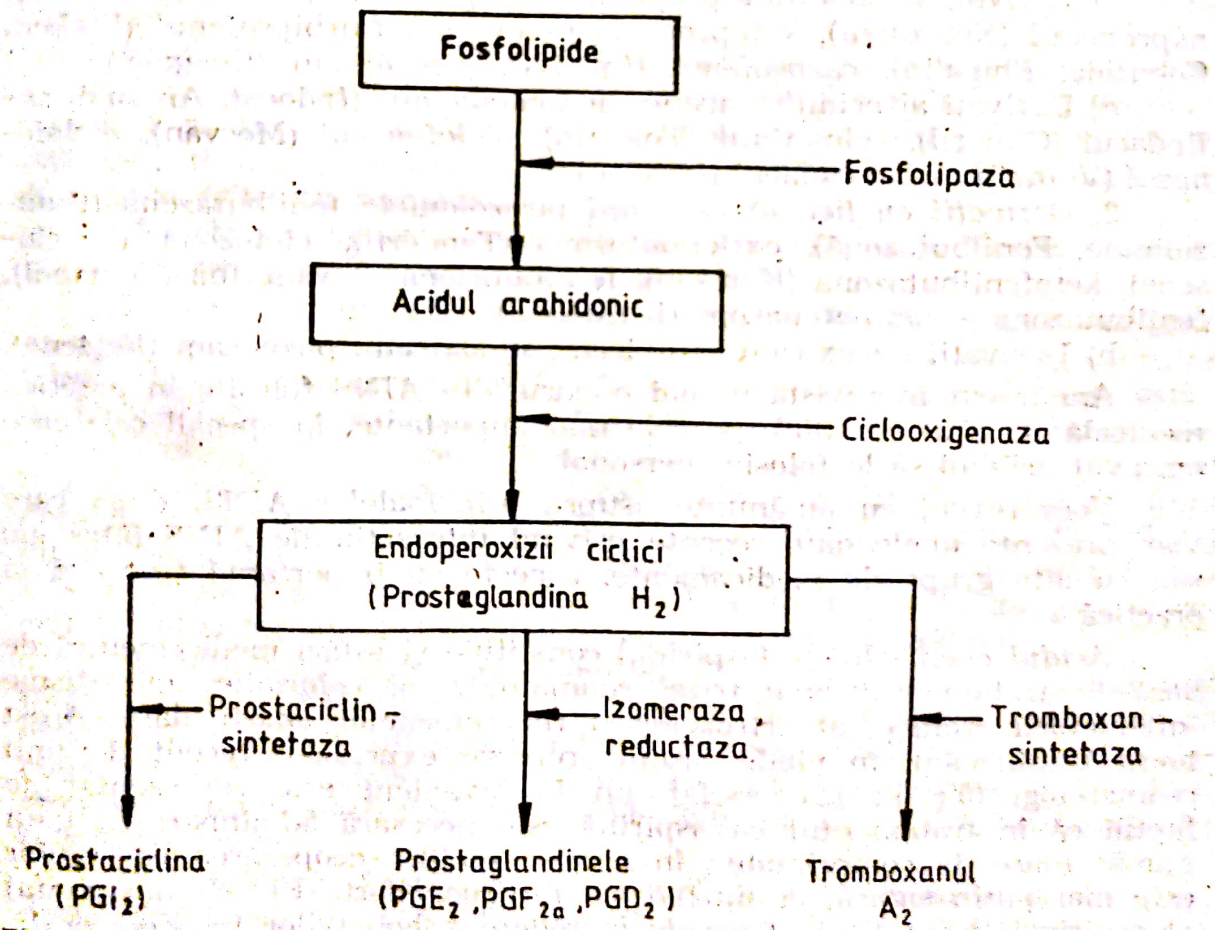


Fig. 39. — Schema sintezei prostaglandinelor, avînd ca prim element fosfolipidele și ca verigă intermediară acidul arahidonic (după Goodwin — 1984 și Robinson — 1983).

sia acidului arahidonic în prostaglandine (fig. 39). Deci, sub acțiunea AINS se obține o scădere a concentrației prostaglandinelor în sinoviala articulară și în celelalte țesuturi inflamate, ceea ce are drept consecință o diminuare a simptomelor clinice (1 ; 11 ; 22).

2) AINS inhibează migrarea celulară (polimorfonucleare, fagocite) și eliberarea enzimelor lizozomale implicate, la rîndul lor, în întreținerea și accentuarea inflamației articulare (10).

3) AINS inhibă formarea radicalilor de oxigen liber (anionul superoxid sau radicalul OH), care sînt toxici pentru celule.

Pe lîngă efectul terapeutic util, AINS au și o serie de efecte adverse, și anume : tulburări digestive (epigastralgii, grețuri, vărsături, hemoragii digestive superioare, redeșteptarea unui ulcer duodenal), tulburări sanguine (leucopenie pînă la agranulocitoză), tulburări ale sistemului nervos (cefalee, amețeli), tulburări hepatice și renale, manifestări alergice.

În funcție de compoziția lor chimică, AINS se împart în următoarele grupe (clasificare modificată după Lombardino, 1983) :

1. *Derivați ai acizilor carboxilici.* a) Derivați ai acidului salicilic : aspirina, benorilatul.

b) Derivați fenamați : acidul flufenamic (Arlef), acidul mefenamic (Ponstyl), acidul niflumic (Nifluril).

c) Derivați ai acidului propionic : ibuprofenul (Paduden, Brufen), naproxenul (Naproxyn), ketoprofenul (Profénid), flurbiprofenul (Froben, Cebutide, Flugalin), carprofenul (Imadyl), pirprofenul (Rengasil).

d) Derivați ai acidului acetic : indometacinul (Indocid, Amuno), sulindacul (Clinoril), tolmetinul (Tolectin), aiclofenacul (Mervan), diclofenacul (Voltarène), lonazolacul (Irritren).

2. *Derivații enolici.* a) Derivații pirazolonici : fenilbutazona (Butazolidine, Fenilbutazonă), oxifenbutazona (Tandéril), clofezona (Perclusone), ketofenilbutazona (Ketazon), fenilbutazona + isopirină (Tomanol), fenilbutazona + aminofenazonă (Rhéopirin).

b) Derivații de oxicam : izoxicam, sudoxicam, piroxicam (Feldene).

Am trecut în revistă numai o parte din AINS folosite în practica medicală pe plan mondial, pe cele mai importante, în special cele care am avut prilejul să le folosim personal.

Vom reveni cu amănunte asupra principalelor AINS, după care vom prezenta unele date recente privind interacțiunile AINS între ele sau cu alte grupe de medicamente, aspecte cu importanță teoretică și practică.

Acidul acetilsalicilic (aspirina) constituie și astăzi medicamentul de bază în tratamentul poliartritei reumatoide, al celorlalte reumatisme inflamatorii cronice, al artrozelor și reumatismelor abarticulare. Acest lucru îl afirmăm, în ciuda multor rezerve exprimate recent de unii reumatologi (5 ; 6 ; 12). Astfel, un inconvenient este reprezentat de faptul că în tratamentul cu aspirină este necesară administrarea unui număr mare de comprimate ; în aceste condiții, cooperarea pacienților este mai puțin sigură, ei tinzînd să-și reducă doza. Un alt dezavantaj al aspirinei îl constituie lipsa de încredere a bolnavilor în acest medicament, considerat a fi minor, utilizat în „tratamentul durerii de cap sau de dinți". Un inconvenient real îl reprezintă faptul că 16% dintre

bolnavi nu răspund la aspirină, sînt „rezistenți". În sfîrșit, aspirina are efecte secundare gastrice mai numeroase decît antiinflamatoriile recente. Acest dezavantaj, al toleranței relativ scăzute, este mai puțin întîlnit în cazul preparatelor recente de aspirină efervescentă, tamponată sau enterică (comprimate cu învelișuri ce se dizolvă numai în intestin, nemaiproducînd (iritație gastrică).

Dozele zilnice de aspirină obișnuită sînt de 3—4 g (6—8 comprimate), administrate în trei prize, după mese ; se recomandă dizolvarea în prealabil a comprimatelor, ceea ce duce la micșorarea iritației gastrice.

Benorilatul (Benoral) este o suspensie ce conține ca principiu activ esterul acidului acetilosalicilic cu paracetamol ; este un medicament cu un bun efect antiinflamator, antipiretic și analgetic, grație celor două substanțe pe care le conține ; avînd o durată de acțiune relativ lungă, doza zilnică poate fi împărțită în două prize, administrate la intervale de 12 ore. În mod curent, se administrează ca tratament de atac doza de 6—8 g substanță în 24 ore (3—4 linguriță-măsură de 5 ml), din soluția ce conține 4 g substanță în 10 ml.

Deși toleranța este ceva mai bună decît a aspirinei, totuși medicamentul este contraindicat în cazul bolnavilor cu trecut ulceros ; el are ca efecte secundare : vertij, vîjîituri în urechi, micșorarea pasageră a percepției auditive și tulburări gastrointestinale, așa cum am constatat noi înșine în experimentul clinic pe care l-am realizat în urmă cu cîțiva ani.

Acidul flufenamic (Arlef) este condiționat în capsule de 200 mg ; în perioada tratamentului de atac (aproximativ 4 săptămîni) se administrează doza de 600 mg (3 comprimate) pe zi, în trei prize, în timpul meselor ; tratamentul de întreținere se realizează cu doza zilnică de 400 mg/zi (cîte un comprimat dimineața și seara).

Efectele secundare constau din grețuri, vărsături, diaree, creșterea transaminazelor serice, erupții cutanate alergice.

Ibuprofenul (Brufen, Paduden) este un AINS pe care am avut prilejul să-l experimentăm sub cele două forme și anume : Brufen (Boots) și Paduden (produs GIF). Este un medicament utilizat și astăzi în tratamentul reumatismelor inflamatorii cronice, avînd o bună toleranță. Pentru a fi eficace ca antiinflamator, trebuie să fie administrat într-o doză zilnică mai mare de 1 200 mg/zi. Noi folosim în mod curent doza de 1 600 mg/zi, repartizată în 4 prize (cîte 2 drajeuri de 200 mg după fiecare din cele trei mese principale și alte 2 seara la culcare). Deși în general bine tolerat, ibuprofenul poate da reacții alergice (rareori) și tulburări digestive : epigastralgii, grețuri, vărsături.

Flurbiprofenul (Froben, Cebutide, Flugalin) este un „frate mai tînăr" al ibuprofenului, dotat cu aceeași bună toleranță, dar cu un efect antiinflamator superior ; noi am obținut rezultate bune în tratamentul poliartritei reumatoide și al celorlalte reumatisme inflamatorii cronice, folosind doze zilnice de 150—300 mg (3—6 drajeuri), repartizate în trei prize.

Ketoprofenul (Profenid) este condiționat în capsule de 50 mg ; doza zilnică este de 150—300 mg (3—6 capsule). Pe baza experienței proprii, nu am constatat că produsul ar avea calități speciale în comparație cu celelalte AINS.

Scanned with OKEN Scanner

Pirprofenul (Rengasil) este unul dintre cele mai recente AINS, pe care nu am avut încă prilejul a-l administra personal. Medicamentul a fost prezentat cu prilejul ultimelor congrese de reumatologie ; pe lîngă efectul antiinflamator, pirprofenul are un puternic efect analgetic, comparabil (la doze echivalente) cu cel al pentazocinei (Fortral). Condiționat în capsule de 400 mg, pirprofenul se administrează în doză zilnică de 1 200 mg (3 capsule).

Carprofenul (Imadyl) este, de asemenea, unul dintre ultimele antireumatice recent apărute ; are o acțiune antiinflamatorie medie, iar dintre efectele secundare remarcăm, pentru incidența lor relativ mare, manifestările alergice.

Indometacinul (Indocid, Amuno) are un efect antiinflamator, antalgic și antitermic remarcabil. Condiționat în capsule de 25 mg și în supozitoare de 50 mg, indometacinul se folosește în doze zilnice de 50—150 mg ; de obicei, se începe cu o doză mică și se crește progresiv, pînă la obținerea efectelor favorabile scontate. În mod curent, administrăm zilnic trei capsule de indometacin (cîte o capsulă după fiecare masă) și un supozitor seara la culcare ; în acest mod preîntîmpinăm durerile nocturne și redoarea matinală.

Efectele secundare sînt relativ frecvente : cefalee, somnolență, vertij, reacții alergice cutanate și tulburări digestive : epigastralgii, grețuri, vărsături, diaree, redeșteptarea unui ulcer gastroduodenal. Indometacinul este contraindicat bolnavilor cu ulcer gastroduodenal în antecedente și celor alergici.

Recent, a fost realizată o nouă formă de indometacin și anume cea cu efect de lungă durată (trihidrat de sodiu) ; totuși, ea a fost la scurt timp retrasă din farmacii, datorită frecventelor efecte secundare : tulburări digestive și migrene grave (16).

Tolmetinul (Tolectin) l-am folosit atît sub forma de capsule, cît și în supozitoare ; ținînd seama de raportul dintre efectele terapeutice și cele secundare, putem considera tolmetinul ca fiind unul dintre antireumaticele utile, așa cum este apreciat și în unul dintre tratatele recente de reumatologie (14).

Alclofenacul (Mervan) este un medicament apărut relativ recent ; l-am folosit cu bune rezultate, atît în tratamentul reumatismelor inflamatorii cronice, cît și în al artrozelor și al nevralgiei sciatice. Am remarcat un efect antiinflamator mediu și un efect analgetic remarcabil. Dintre efectele secundare, subliniem incidența, relativ mare, a manifestărilor alergice.

Diclofenacul (Voltarène) este unul dintre cele mai bune antiinflamatorii nesteroidiene recent apărute ; el este condiționat în drajeuri de 25, 50 și 100 mg, în supozitoare de 100 mg și în fiole de 100 mg. În tratamentul de atac, poate fi folosită forma injectabilă (în injecții intramusculare) sau drajeurile de 25 și 50 mg, în doză zilnică de 150 mg; tratamentul de întreținere poate fi realizat fie cu supozitoare, fie cu produsul retard, condiționat în drajeuri de 100 mg, din care se administrează un singur drajeu în 24 de ore, seara la culcare.

Efectul terapeutic al diclofenacului este deosebit de bun, în contextul unei toleranțe la fel de bune ; dintre efectele secundare, amintim tulburările digestive (16).

Scanned with OKEN Scanner

Lonazolacul (Irritren) l-am folosit recent în tratamentul reumatismelor inflamatorii cronice, cu bune rezultate ; am remarcat, de asemenea, o bună toleranță.

Fenilbutazona a fost utilizată în tratamentul poliartritei reumatoide, spondilartritei anchilozante și a celorlalte forme de reumatism inflamator cronic, încă în urmă cu trei decenii. Fenilbutazona este condiționată în drajeuri de 200 mg și supozitoare de 250 mg. Doza zilnică de fenilbutazonă este de 400—600 mg, repartizată în 2—3 prize, timp de o săptămînă, după care putem indica doza de întreținere de 200 mg, pentru încă 10—20 de zile.

Efectele secundare, frecvente și uneori severe (edeme, ulcer gastroduodenal, erupții cutanate, modificări hematologice), ne determină să fim prudenți în efectuarea tratamentului cu fenilbutazonă, pe care este bine să-l rezervăm numai bolnavilor ale căror simptome nu au putut fi ameliorate prin alt antiinflamator nesteroidian. Fenilbutazona nu poate fi administrată bolnavilor cu ulcer gastroduodenal (chiar în antecedente) sau cu boli cardiovasculare, renale sau hepatice ; ea trebuie indicată cu prudență vîrstnicilor.

În timpul administrării fenilbutazonei, recomandăm bolnavilor reducerea sării în alimentație, pentru a evita retenția hidrosalină, care se manifestă prin apariția edemelor. O dată pe săptămînă, trebuie făcut un control hematologic, pentru a putea surprinde, din timp, efectele toxice ale medicamentului la nivelul măduvei hematopoietice (leucopenie, agranulocitoză).

După părerea noastră, fenilbutazona este prea mult folosită în tratamentul reumatismelor inflamatorii cronice și al celorlalte boli reumatismale ; fie ca atare, fie sub formă de Fehinizon, ea este indicată în mod abuziv în poliartrita reumatoidă sau în artroze, uneori, la vîrstnici, la care toleranța este mult scăzută (24).

Datorită numeroaselor efecte secundare, în special efectelor toxice hematologice, renale și hepatice, în unele țări fenilbutazona a fost, recent, scoasă din uz. În ceea ce ne privește, folosim rar fenilbutazona și numai pe perioade scurte de timp. Facem o singură excepție și anume în cazul bolnavilor cu spondilartrită anchilozantă, cînd utilizăm de preferință fenilbutazona sau unul din derivatele sale (de obicei preparatul Tomanol, forma injectabilă), întrucît în această boală ne-am convins că ea reprezintă antiinflamatorul de elecție.

Oxifenbutazona (Tandéril) este un derivat de fenilbutazonă cu un efect antiinflamator superior ; ea determină tulburări gastrointestinale într-o măsură mai mică. Doza zilnică este de 300—400 mg.

Clofezona (Perclusone) este un derivat de fenilbutazonă cu o toleranță și eficacitate superioare ; doza zilnică este de 600—1 200 mg (preparatul este condiționat în capsule de 200 mg și în supozitoare de 400 mg).

Fenilbutazona în amestec cu izopirina (Tomanol) sub forma de drajeuri și fiole, este un antireumatic energic ; grație prezenței izopirinei, toxicitatea fenilbutazonei a putut fi mult redusă ; ca tratament de atac putem folosi drajeurile (3 × 2/zi) sau fiolele (o fiolă i.m. pe zi) ; tratamentul de întreținere se face cu doze ceva mai mici (fie 3 × 1 drajeu pe zi, fie fiole injectate i.m., cîte o fiolă la 2—3 zile).

Scanned with OKEN Scanner

Ketofenilbutazona (Ketazon), condiționată fie în drajeuri, fie în fiole, este un alt preparat în care se păstrează eficacitatea fenilbutazonei, dar care este mai puțin toxic și mai puțin iritant pentru tubul digestiv. Tratamentul de atac se realizează cu doze de 3 × 1—2 drajeuri sau 1—2 fiole i.m./zi, iar tratamentul de întreținere cu 2 × 1 drajeu sau o fiolă i.m./zi. În timpul tratamentului se recomandă aceeași dietă hiposodată ca și în cazul fenilbutazonei.

Piroxicamul (Feldène) este diferit de marea majoritate a AINS, fiind un compus necarboxilic, și anume un derivat de oxicam. Substanța se caracterizează printr-o mare lipofilie, asociată cu o hidrofilie importantă și o legare în foarte mare proporție de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătățire este deosebit de prelungit (43—45 ore), ceea ce asigură eficiență terapeutică marcată în condițiile administrării dozei zilnice într-o singură priză. În ceea ce privește mecanismul de acțiune, datele din literatură atestă că piroxicamul inhibă ciclooxigenaza, ceea ce duce la blocarea sintezei prostaglandinelor ; de asemenea, el inhibă eliberarea de enzime și sinteza de radicali superoxid, factori implicați în producerea inflamației.

Într-un experiment clinic efectuat recent, am administrat piroxicamul în doza zilnică de 20 mg, inițial în două prize (dimineața și seara cîte 10 mg), ulterior într-o singură priză. În studiul nostru, efectuat pe 42 de bolnavi (20 cu poliartrită reumatoidă, 12 cu spondilită anchilozantă și 10 cu artroze), am obținut rezultate bune și foarte bune la 70% și satisfăcătoare la 16% dintre ei. Efecte adverse au fost observate la 11 bolnavi, dintre care 9 prezentau tulburări gastrointestinale de mică importanță, întreruperea tratamentului nefiind necesară decît în 2 cazuri. Remarcăm faptul că facilitatea administrării într-o singură priză mărește complianța bolnavului (25).

Vom prezenta, în continuare, cîteva generalități asupra antiinflamatoriilor și anume o clasificare recentă a AINS, problema asocierii mai multor AINS, factorii care măresc sau micșorează efectul lor terapeutic, ca și foarte importanta problemă a interacțiunilor medicamentoase.

Recent (1984), ținînd seama de efectul terapeutic și de toleranță, ca și de alți factori (spre exemplu prețul de cost), AINS sînt clasificate în următoarele grupe :

1) AINS de primă valoare : fenilbutazona, indometacinul ;
2) AINS majore : aspirină, naproxen, piroxicam, diclofenac ;
3) AINS minore : toate celelalte (5).

Asocierea AINS cu antalgicele nu este necesară, ci este chiar nelogică, întrucît, pe de o parte ele însele au un efect antalgic, iar pe de altă parte suprimarea durerii în exclusivitate nu este utilă în reumatismele inflamatorii cronice (19).

Asocierea mai multor antiinflamatorii nu este necesară, întrucît, în asemenea condiții, efectele terapeutice nu sînt superioare, dar unele efecte secundare, cum sînt cele alergice, sînt mai numeroase ; spre exemplu, dacă se administrează trei AINS și bolnavul prezintă o reacție alergică cutanată, nu se poate ști care dintre ele este vinovată de această reacție și trebuie să se renunțe, pentru o perioadă, la toate

cele trei medicamente ; dacă s-ar fi folosit numai un singur AINS, s-ar fi putut trece, la scurt timp, la administrarea altuia, cu o compoziție chimică diferită (17 ; 23).

Unele studii au demonstrat că un anumit AINS, administrat concomitent cu altul, a indus o diminuare a concentrației sanguine a celui de al doilea drog, de exemplu, în cazul administrării concomitente a aspirinei, pe de o parte și a indometacinului, ibuprofenului sau diclofenacului, pe de altă parte ; alte lucrări nu au confirmat aceste concluzii (17). Deși nu folosim, în mod sistematic, asocierile de AINS, nu le excludem, totuși, în mod categoric, mai ales cînd este vorba de substanțe administrate pe căi diferite ; astfel, în cazul bolnavilor cu poliartrită reumatoidă tratați cu aspirină, recomandăm, în unele perioade, administrarea unui supozitor de indometacin, seara la culcare, pentru a scuti bolnavul de durerile nocturne și de redoarea matinală.

Recent, s-a demonstrat că efectul terapeutic al AINS este redus de tutun și mărit de activitatea fizică. Reacțiile alergice la AINS sînt mai frecvente în cazul bolnavilor cu antecedente de urticarie, cu polipi nazali sau cu astm bronșic (o proporție de pînă la 25% dintre acești subiecți pot face reacții alergice).

Tot recent, s-a demonstrat că administrarea de prostaglandine micșorează sîngerarea gastrică provocată de AINS (16 ; 17).

În ceea ce privește *interacțiunile medicamentoase*, trebuie subliniat faptul că majoritatea AINS potențează activitatea anticoagulantelor orale, asocierea lor inducînd un risc crescut de sîngerări ; mecanismul de acțiune este complex, unele AINS determinînd o defixare a anticoagulantelor orale de pe proteinele plasmatice (ceea ce are drept consecință o intervenție a unei cantități mai mari din aceste substanțe în blocarea sintezei de protrombină) ; totodată, AINS au ele însele (în primul rînd aspirina) un efect antiagregant plachetar, ca și o acțiune directă de diminuare a sintezei protrombinei ; în sfîrșit, majoritatea AINS pot determina leziuni gastrice, care, în contextul amintit, pot prezenta o vădită tendință la sîngerare. Pentru toate aceste motive, este recomandabil să nu se administreze AINS bolnavilor cărora li se efectuează un tratament cu anticoagulante orale.

Un alt fapt consemnat în literatura medicală recentă este acela că AINS potențează efectul antidiabeticelor orale, în special aspirina și fenilbutazona (într-o măsură mai mică piroxicamul și diclofenacul) ; bineînțeles, asocierea acestor medicamente prezintă un risc crescut de accidente hipoglicemice.

Tot în ultimii ani, au apărut lucrări care arată că AINS micșorează efectul diureticelor (în special AINS care induc o retenție hidrosalină, așa cum este fenilbutazona), micșorează efectul tonicardiacelor și efectul hipotensor al beta-blocantelor.

Aceste efecte au o mare importanță practică, asocierea AINS cu medicamentele amintite trebuind să fie evitată sau, dacă nu este posibil, trebuind ajustate dozele.

În sfîrșit, recent s-a demonstrat că absorbția AINS este micșorată de antiacide, în special cele pe bază de hidroxid de aluminiu ; acest lucru este bine să fie cunoscut de toți medicii practicieni, avînd în vedere tendința actuală de a se administra AINS în asociere —cvasi-

obligatorie — cu medicamente care „protejează" mucoasa gastrică ; în acest fel, se micșorează, probabil, efectele secundare digestive, dar sigur, se micșorează absorbția medicamentelor antireumatice și, deci, și efectul lor terapeutic (17 ; 23).

Hormonii glucocorticoizi

A doua componentă a tratamentului antiinflamator, utilizat în reumatismele inflamatorii cronice este reprezentată de hormonii glucocorticoizi (HGC).

Prima boală în care au fost utilizați HGC de către Hench (1949) a fost poliartrita reumatoidă. Rezultatele obținute au fost spectaculoase, dar optimismul inițial nu a putut fi menținut. S-a văzut, ulterior, că întreruperea tratamentului ducea foarte frecvent la reapariția simptomelor care precedaseră instituirea lui, uneori chiar cu o intensitate sporită. S-a văzut, totodată, că administrarea HGC, mai ales în doze mari și timp îndelungat, determină efecte secundare grave, care pun în pericol viața bolnavului. Obținerea unor produși sintetici, cu unele efecte secundare mult reduse (în special cel de retenție hidrosalină) nu a rezolvat problema, astfel încît, în momentul de față, corticoterapia nu constituie nici pe departe tratamentul de elecție al poliartritei reumatoide și al celorlalte reumatisme inflamatorii cronice (15 ; 18 ; 21).

Reculul HGC se explică și prin faptul că, alături de sărurile de aur, în ultimele decenii au apărut și alte mijloace în cadrul tratamentului de fond al poliartritei reumatoide și celorlalte reumatisme inflamatorii cronice : d-penicillamina și substanțele înrudite, imunomodulatoarele (levamizolul), imunodepresivele etc. Aceasta nu înseamnă că HGC nu sînt deloc folosiți. Marea majoritate a reumatologilor sînt de acord că HGC :

— nu trebuie să constituie primul agent folosit în tratamentul bolnavilor cu reumatisme inflamatorii cronice (cu rare excepții) ;

— trebuie administrați numai atunci cînd celelalte măsuri terapeutice nu permit obținerea unor rezultate satisfăcătoare, spre exemplu, în tratamentul poliartritei reumatoide nu recurgem la HGC decît după eșecul terapeutic al antiinflamatoriilor nesteroidiene, al antimalaricelor de sinteză, al sărurilor de aur și al d-penicillaminei.

Mecanism de acțiune. Numeroase lucrări, unele dintre ele deosebit de recente, și-au propus să precizeze mecanismul de acțiune al HGC ; în ciuda noilor achiziții, acesta este totuși imperfect cunoscut.

HGC sînt utili în tratamentul reumatismelor inflamatorii cronice, datorită acțiunii lor antiinflamatorie și imunosupresivă.

I. *Acțiunea antiinflamatorie* este realizată prin mai multe efecte ale HGC.

1. Astfel, ei intervin chiar la nivelul fazei inițiale, precoce a reacției inflamatorie, avînd o acțiune antiexsudativă și diminuînd marginația și diapedeza granulocitelor ; această acțiune rezultă dintr-o inhibiție a factorilor chemotactici și, mai ales, dintr-o alterare a suprafeței granulocitelor ; HGC micșorează afluxul granulocitelor către focarul inflamator, acesta fiind probabil mecanismul cel mai important al acțiunii

antiinflamatorie a HGC, explicînd — cel puțin în parte — și creșterea numărului de polinucleare neutrofile circulante (3).

2. Pe de altă parte, HGC împiedică acțiunea unor mediatori umorali ai inflamației ; ei inhibează liberarea de kinine vasoactive, care mențin creșterea inițială a permeabilității capilare ; o mare importanță are acțiunea HGC la nivelul sintezei prostaglandinelor.

Este știut faptul că antiinflamatoriile nesteroidiene, inhibînd ciclooxigenaza, împiedică transformarea acidului arahidonic în endoperoxizi, precursori ai prostaglandinelor. HGC au o acțiune mai precoce : inhibînd fosfolipaza A_2, ei împiedică sinteza acidului arahidonic din fosfolipidele membranare (3) ; în felul acesta, acțiunea antiinflamatorie a HGC este mai profundă și mai extinsă decît cea a antiinflamatoriilor nesteroidiene.

3. HGC acționează asupra celulelor care au rol în procesele inflamatorii, mai ales diminuînd funcțiile fagocitare ale polinuclearelor neutrofile și monocitelor. Această acțiune a fost demonstrată *in vitro*, dar folosind doze suprafarmacologice de HGC. Foarte recent, s-a descris o reducere a numărului receptorilor Fc ai celulelor fagocitare sub acțiunea HGC.

4. HGC stabilizează membranele lizozomale, împiedicînd eliberarea enzimelor lizozomale (protează, beta-glucuronidază), al căror rol în întreținerea și accentuarea inflamației este bine cunoscut.

II. *Acțiunea imunosupresivă* a HGC a fost mult studiată în ultimii ani.

1. Astfel, Pearson (20) a demonstrat acțiunea HGC de a inhiba sinteza imunoglobulinelor, în special a IgG.

2 HGC modifică cinetica limfocitelor, determinînd o sechestrare a lor în măduva osoasă și în ganglionii limfatici ; în acest fel, ei împiedică afluxul limfocitelor către sediul inflamației și reduc numărul acestor celule care participă la procesul imun. Acțiunea limfolitică a HGC pare a fi realizată numai de dozele suprafarmacologice (7).

3. Se pare că HGC acționează și asupra funcțiilor limfocitare ; ei inhibă transformarea limfoblastică a limfocitelor sub acțiunea mitogenilor nespecifici de tipul fitohemaglutininei.

4. În sfîrșit, HGC protejează celula-țintă de acțiunea limfocitelor T citotoxice (20).

În ceea ce privește *mecanismul acțiunii celulare* a HGC, în ultimii ani s-au realizat importante clarificări. Se știe, astfel, că HGC acționează numai asupra celulelor sensibile, purtătoare de receptori citoplasmici specifici. HGC pătrund prin membrana celulară și, împreună cu receptorul specific, formează un cuplu care părăsește citoplasma și pătrunde în nucleu, unde se leagă reversibil de sedii specifice ale cromatinei ; complexul amintit deprimă o anumită zonă a acidului dezoxiribonucleic (ADN), responsabilă de sinteza acidului ribonucleic mesager (ARNm) care în mod normal induce sinteza de enzime și alte proteine ; prin această acțiune, de diminuare a sintezei de ARNm, HGC inhibă sinteza de enzime și de alte proteine, realizînd efectul hormonal cunoscut (18) (fig. 40).

Scanned with OKEN Scanner

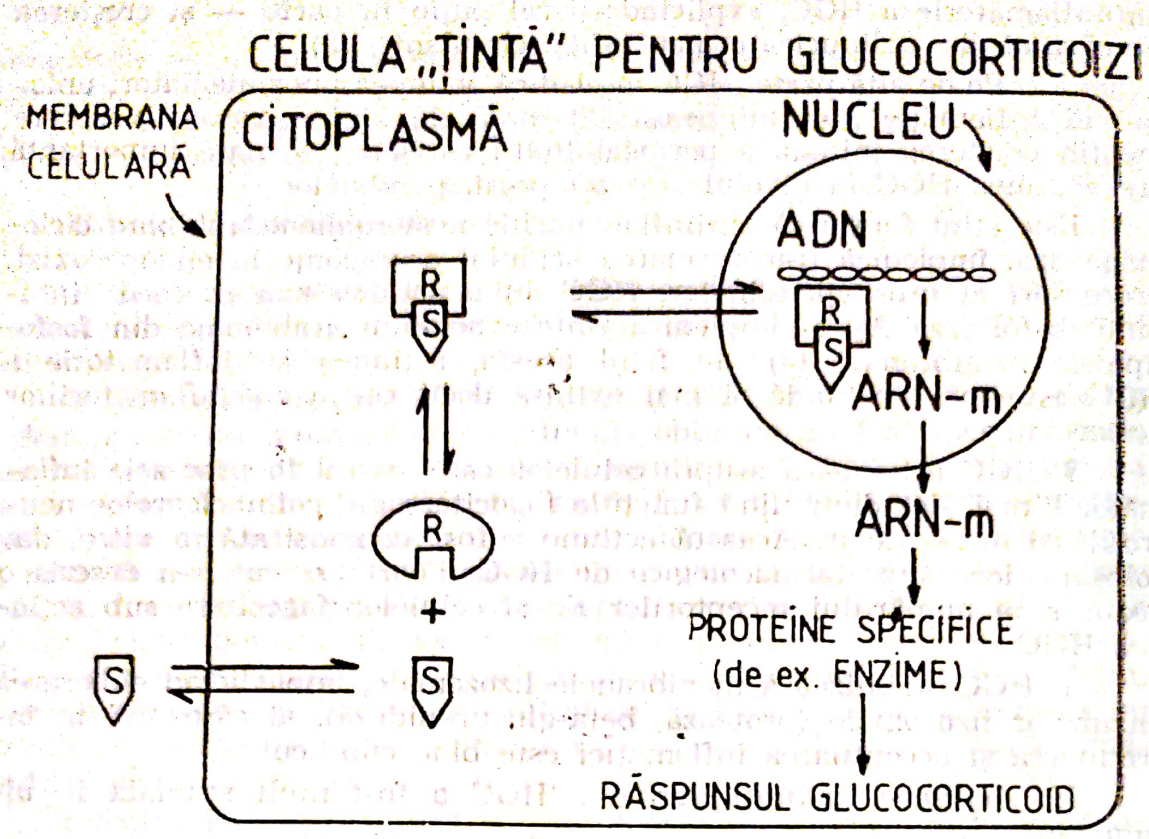


Fig. 40. — Acțiunea hormonilor glucocorticoizi asupra receptorilor. S = Steroid. R = Receptor specific glucocorticoid (după Nelson — 1980).

În concluzie, HGC au o acțiune antiinflamatorie și imunosupresivă, ceea ce îi face utili în tratamentul reumatismelor inflamatorii cronice, al bolilor de colagen și al altor boli.

Reguli de administrare a HGC. Întrucît, alături de efectul terapeutic, HGC au numeroase efecte secundare, există rețineri asupra utilizării lor, concretizate prin cîteva reguli de administrare, ce pot fi sintetizate foarte concis în felul următor (21) :

— *cît mai rar posibil :* adesea este dificil să nu se prescrie HGC, avînd în vedere puternicul lor efect antiinflamator ; totuși, trebuie ținut seama de faptul că, adesea, ei pot fi mai nocivi decît boala pentru care sînt administrați și de aceea bolnavii trebuie selecționați cu rigurozitate ;

— *cît mai scurt timp posibil,* aceasta datorită faptului că riscul accidentelor crește paralel cu durata administrării ;

— *cu dozele cele mai mici posibile,* întrucît se știe că efectele secundare sînt generate în primul rînd de dozele mari ; totuși, chiar folosind dozele mici intervin unele accidente ; pe de altă parte, trebuie să se evite subdozarea ;

— *cu condiția de a se evita contraindicațiile,* și anume : antecedente de ulcer gastroduodenal, antecedente de tulburări psihice, un diabet zaharat decompensat, o infecție acută pentru care nu există — cu certitudine — antibiotice sau chimioterapice eficace, o insuficiență car-

diacă severă sau o hipertensiune arterială importantă, o insuficiență renală, osteoporoză, unele afecțiuni oculare (glaucom, cataractă).

În cazul poliartritei reumatoide și al celorlalte reumatisme inflamatorii cronice, mai trebuie ținut seama de încă două reguli, pe care le-am mai amintit, dar asupra cărora credem că este cazul să revenim și anume :

— *confirmarea sigură a diagnosticului* de poliartrită reumatoidă (sau a unei alte forme de reumatism inflamator cronic) ;

— *confirmarea eșecului AINS și a unora dintre mijloacele tratamentului de fond :* antimalarice de sinteză, săruri de aur.

Preparate de HGC (fig. 41). Principalii HGC sînt :

a) compușii naturali : cortizonul (compusul E) și hidrocortizonul (compusul F, cortizol) ;

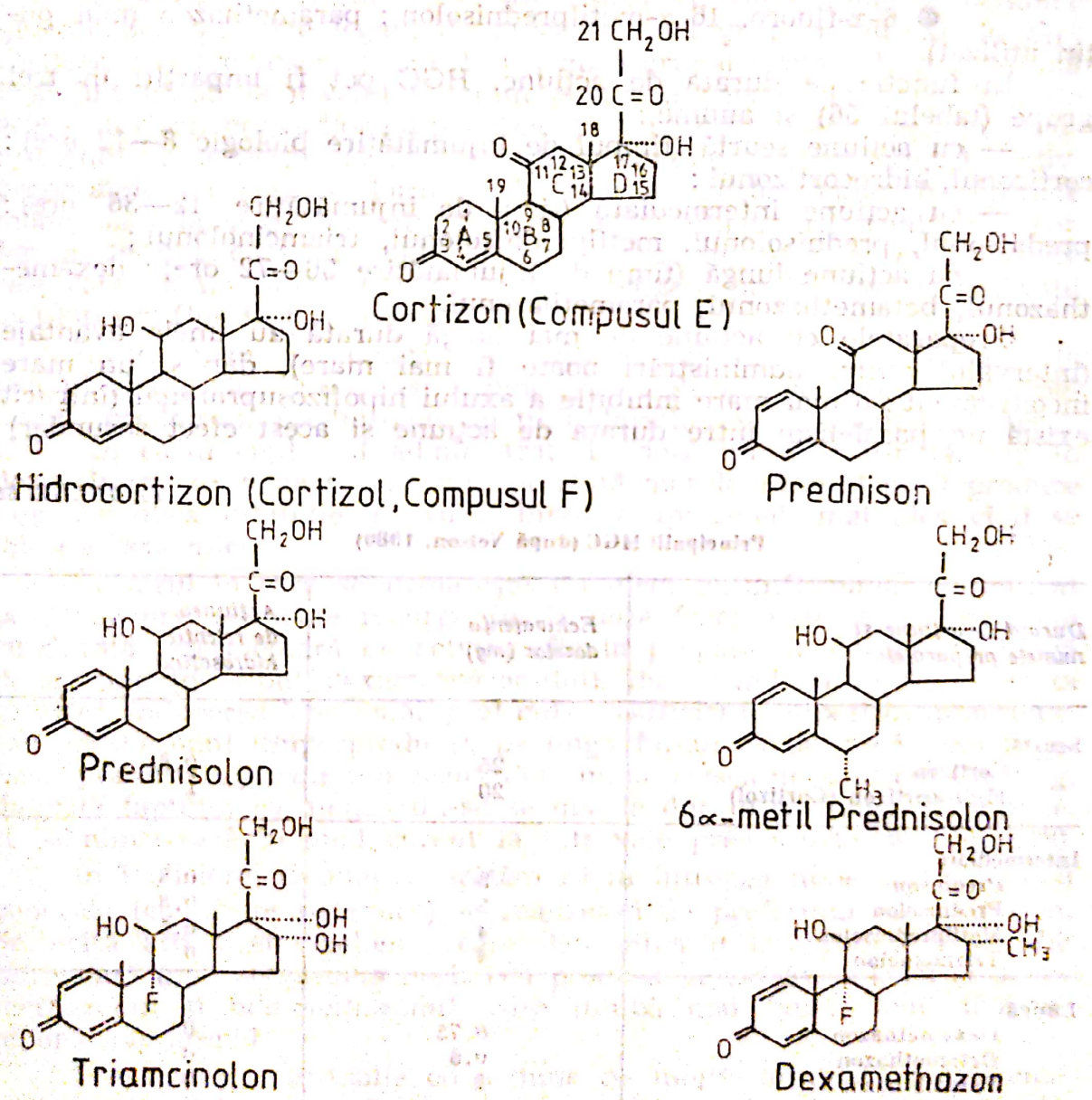


Fig. 41. — Structura principalilor hormoni glucocorticoizi.

b) derivații delta (rezultați din compușii naturali prin oxidare, cu apariția unei duble legături între C_1 și C_2), și anume : prednisonul (delta-cortizon) și prednisolonul (delta-hidrocortizon) ; preparatele farmaceutice românești au denumirile de Prednison (comprimate) și respectiv Supercortizol (comprimate și fiole) ;

c) derivații metilați și fluorurați :

- 6-α-metilprednisolon : metilprednisolon ;
- 9-α-fluoro, 16-α-hidroxiprednisolon : triamcinolon (Triamcinolon și derivații injectabili, cu efect de lungă durată, sub formă de triamcinolon acetonid : Volon, Kenalog, Kenacort) ;
- 9-α-fluoro, 16-α-metil-delta-hidrocortizon: dexamethazon (preparatul românesc Superprednol, condiționat în comprimate de 0,5 mg) ;
- 9-α-fluoro, 16-β-metilprednisolon : betamethazon (Celestone și preparatul injectabil cu efect de lungă durată : Diprophos) ;
- 6-α-fluoro, 16-α-metilprednisolon : paramethazon (mai puțin utilizat).

În funcție de durata de acțiune, HGC pot fi împărțiți în trei grupe (tabelul 56) și anume :

— cu acțiune scurtă (timpul de înjumătățire biologic 8—12 ore) : cortizonul, hidrocortizonul ;

— cu acțiune intermediară (timp de înjumătățire 12—36 ore) : prednisonul, prednisolonul, metilprednisolonul, triamcinolonul ;

— cu acțiune lungă (timp de înjumătățire 36—72 ore) : dexamethazonul, betamethazonul, paramethazonul.

Preparatele cu acțiune de mai lungă durată au unele avantaje (intervalul dintre administrări poate fi mai mare), dar și un mare inconvenient : o mai mare inhibiție a axului hipofizosuprarenal (întrucît există un paralelism între durata de acțiune și acest efect secundar).

TABELUL 56

Principalii HGC (după Nelson, 1980)

Durata de acțiune și numele preparatelor	*Echivalența dozelor (mg)*	*Acțiunea de retenție hidrosalină*
Scurtă		
Cortizon	25	0,8
Hidrocortizon (Cortizol)	20	1
Intermediară		
Prednison	5	0,8
Prednisolon	5	0,8
Metilprednisolon	4	0,5
Triamcinolon	4	0
Lungă		
Dexamethazon	0,75	0
Betamethazon	0,6	0
Paramethazon	2	0

Scanned with OKEN Scanner

Inhibiția axului talamohipofizosuprarenal reprezintă unul din principalele efecte secundare ale HGC ; această inhibiție, care apare relativ repede (după administrarea timp de 3—4 săptămîni a unor doze mari sau chiar medii cu HGC) și durează mult (peste 9 luni, mai ales în cazul administrărilor de lungă durată), traducîndu-se prin hipotrofie suprarenală și, în cazul suprimării administrării HGC, a posibilității apariției manifestărilor insuficienței corticosuprarenale acute, ca urmare a unor *stress*-uri (injecții, traumatisme, intervenții chirurgicale).

În ceea ce privește efectul mineralocorticoid, acesta este cel mai pronunțat în cazul compușilor naturali (cortizon, hidrocortizon), ceva mai mic în cazul prednisonului și prednisolonului, încă mai mic în cazul metilprednisolonului și practic absent în cazul tuturor celorlalți derivați sintetici (triamcinolon, dexamethazon, betamethazon) (tabelul 56). Din același tabel reiese cu claritate și echivalența dozelor.

Alegerea preparatului. Se știe astăzi cu certitudine că acțiunea glucocorticoidică este legată de prezența unei grupări hidroxil la C_{11} ; cortizonul și prednisonul, care la C_{11} au o grupare cetonică, trebuie mai întîi hidroxilați la nivelul ficatului pentru a deveni activi (3 ; 18). De aceea, în cazul bolnavilor cu insuficiență hepatică, trebuie preferat prednisolonul și derivații săi în locul prednisonului. Pentru același motiv, preparatele cu acțiune locală (administrate intraarticular în formele mono- sau oligoarticulare ale reumatismelor inflamatorii cronice sau sub formă de unguente în unele afecțiuni cutanate) sînt în exclusivitate cele care au un hidroxil la C_{11} : hidrocortizon, prednisolon și derivații metilați sau fluorurați ai acestuia.

În tratamentul reumatismelor inflamatorii cronice, se folosesc în primul rînd HGC sintetici și anume cei cu durată de acțiune intermediară : prednison, prednisolon, metilprednisolon și triamcinolon. Acești HGC, în cazul cînd sînt administrați în doză unică, matinală, sau în doză alternă (o zi da și una nu), prezintă marele avantaj de a produce numai o mică inhibiție a axului hipofizosuprarenal, mai ales cînd se folosesc doze mici.

În cazul în care se urmărește un efect antiinflamator permanent pe 24 de ore, se poate recurge fie la doze fracționate din preparatele cu durată intermediară de acțiune, fie la preparatele cu durată lungă de acțiune (de tipul dexamethazonului), dar știind că în felul acesta se riscă inducerea unei mai profunde insuficiențe hipofizosuprarenale. Dexamethazonul (Superprednol), pe lîngă faptul că deprimă axul hipofizosuprarenal, așa cum am văzut, determină adesea un sindrom Cushing, datorită faptului că, neținîndu-se seama de durata sa lungă de acțiune, se administrează în mod curent la intervale prea scurte de timp (18).

În încheiere, trebuie să arătăm că în întreaga lume corticoterapia generală (cu efecte sistemice) se realizează de preferință cu prednison, Se evită atît triamcinolonul, care determină o importantă hipotrofie musculară (mai accentuată decît cea produsă de prednison), cît și dexamethazonul și betamethazonul, care inhibă mai intens axul talamohipofizosuprarenal.

Preparatele injectabile cu acțiune de lungă durată (Volon, Kenacort, Diprophos), pe care le apreciem și le folosim în administrare locală

Scanned with OKEN Scanner

(intraarticular), nu sînt potrivite pentru a realiza corticoterapia generală (administrate intramuscular, la intervale de 3—4 săptămîni), întrucît au o mînuire mai delicată și adesea duc, într-o manieră deghizată, la corticodependență.

Posologie, mod de administrare, indicații în diferitele boli reumatice. Ne vom referi mai întîi la posologia HGC în poliartrita reumatoidă, apoi în celelalte reumatisme inflamatorii cronice și — pe scurt — în celelalte boli reumatice.

În tratamentul poliartritei reumatoide, posologia actuală a HGC diferă mult de cea din trecutul nu prea îndepărtat, cînd se foloseau doze de atac de prednison de 40—50 mg/zi, urmate de doze de întreținere ceva mai mici. Astăzi, pentru a se evita efectele secundare ale corticoterapiei, se recomandă să se administreze doza de securitate (doză care dă numai rareori accidente) și anume 1 mg pentru 10 kilocorp; deci, unui adult de 70 kg i se administrează prednison în doză totală de 7 mg/zi; această doză se va da în completarea aspirinei sau a celorlalte AINS (atunci cînd acestea singure nu asigură suficient confort bolnavului) sau în așteptarea obținerii efectelor terapeutice cu săruri de aur sau cu d-penicillamină; dacă doza de 7 mg este insuficientă, se poate administra 10 mg/zi, dar nu trebuie să se depășească această doză. La nevoie, în cazuri severe de poliartrită reumatoidă (spre exemplu poliartrita reumatoidă malignă) se pot folosi doze zilnice de prednison mai mari de 10 mg, dar cu riscul unor efecte secundare mai numeroase și chiar al unor accidente.

Doza zilnică de prednison este administrată într-o singură priză, dimineața, pentru motivele prezentate mai sus. După ce se obține efectul dorit cu doza minimă eficace, trebuie să se scadă treptat cantitatea de prednison; pentru a se evita efectul de *rebound* este necesară o scădere lentă, cu cîte 1 mg la 15 zile sau chiar la o lună (vom reveni asupra acestei probleme, cînd ne vom referi la sevrajul cortizonic).

În celelalte reumatisme inflamatorii cronice (poliartrita psoriazică, spondilartrita anchilozantă, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy) se va respecta aceeași reținere în utilizarea HGC ca și în cazul poliartritei reumatoide; nu se va recurge la ei decît în cazul în care nu s-au obținut rezultate evidente cu ajutorul AINS sau în formele severe ale bolilor amintite, cu simptome sistemice sau stare generală alterată. Astfel, în poliartrita psoriazică se va prefera AINS de tipul diclofenacului sau indometacinului, iar în spondilartrita anchilozantă AINS de tipul fenilbutazonei și derivaților săi; nu o dată am remarcat faptul că bolnavii cu spondilartrită anchilozantă răspund mai bine la fenilbutazonă (sau derivați) și la indometacin decît la HGC, chiar în doze mari; în ceea ce privește sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, sînt valabile aceleași considerații (18).

Situația este diferită în cazul polimialgiei reumatice (pseudopoliartrita rizomelică), care, în mod obișnuit, nu răspunde sau răspunde insuficient la AINS. În această afecțiune, dacă sînt prezente numai manifestări articulare, se vor folosi doze mici de prednison, și anume 10—20 mg/zi ca tratament de atac și 5—10 mg/zi ca tratament de întreținere (2; 8; 9). Tratamentul trebuie să dureze 1—2 ani, adică

Scanned with OKEN Scanner

atîta timp cît durează boala în mod spontan ; pentru a constata dacă în cazul unui anumit bolnav ne găsim în apropierea sfîrșitului evoluției spontane a bolii, trebuie să încercăm să reducem progresiv doza zilnică de prednison (cu 1 mg la 2—4 săptămîni) ; dacă prezumția noastră corespunde realității, reducerea progresivă a dozelor este posibilă și realizăm oprirea administrării ; în cazul în care, după reducerea dozelor, reapar fenomenele clinice și biologice caracteristice bolii, sîntem nevoiți să revenim la dozele mai mari anterioare și să continuăm tratamentul cortizonic, făcînd o nouă tentativă de reducere numai după 3—6 luni.

În polimialgia reumatică însoțită de arterită gigantocelulară (boala Horton), cu localizare deseori temporală, dar care poate afecta și teritorii arteriale mult mai importante (de exemplu cele oftalmice), tratamentul cortizonic trebuie să fie prompt, cu doze suficient de mari (40—60 mg prednison/zi sau chiar mai mult) și îndelungat (9 ; 13).

În reumatismul articular acut, HGC sînt indicați numai în cazul bolnavilor cu atingere cardiacă, în doză zilnică de prednison de 1 mg/kilocorp, timp de 2—3 săptămîni, cu scăderea progresivă a dozei, astfel încît tratamentul cortizonic să nu dureze de obicei mai mult de 6—8 săptămîni, el fiind completat, pînă la 12—14 săptămîni, cu tratamentul salicilic (realizat cu ajutorul aspirinei).

În reumatismul abarticular (periartrita scapulohumerală, nevralgia cervicobrahială, nevralgia sciatică) HGC pe cale generală nu sînt indicați decît în formele hiperalgice, ce nu răspund decît puțin sau deloc la AINS ; chiar în acest caz, se folosesc doze medii (30—40 mg/zi) timp scurt (10—14 zile).

Corticoterapia generală este formal contraindicată în toate artrozele, indiferent de localizarea lor, vertebrală sau periferică.

Efecte secundare. Reamintim că efectele secundare sînt cu atît mai mari cu cît se folosesc în doze zilnice mai mari, timp mai îndelungat, mai ales în cazul în care nu se ține seama de contraindicații (15). Efectele secundare ale HGC se datorează acțiunii lor endocrine și metabolice, singurele efecte favorabile în bolile reumatice fiind cel antiinflamator și cel imunosupresiv.

Printre principalele efecte secundare metabolice și endocrine amintim · sindromul Cushing iatrogen (cu obezitate tronculară, facies „în lună plină", cu pometi eritrozici, hirsutism), insuficiența corticosuprarenală, întîrziere în creștere (la copii), tulburări menstruale, diabet zaharat (la cei cu prediabet). Alte efecte secundare, în funcție de localizarea lor sînt :

— aparatul locomotor : osteoporoză, hipotrofie musculară, osteonecroză aseptică (cel mai des a capului femural) ;

— aparatul cardiovascular : hipertensiune arterială (prin retenție de sodiu, ce poate fi responsabilă și de agravarea unei insuficiențe cardiace), alcaloză hipokaliemică ;

— aparatul digestiv : ulcer gastroduodenal (la 2% dintre bolnavii tratați cu HGC), pancreatită, perforație intestinală ;

— sistemul nervos central : tulburări psihice (mai ales în cazul bolnavilor cu antecedente în acest domeniu) ;

Scanned with OKEN Scanner

— ochi : cataractă subcapsulară posterioară, glaucom ;
— tegumente : piele fragilă, striuri purpurice, acnee (18).

În cele ce urmează, vom încerca să explicăm, pe scurt, apariția unora dintre efectele adverse de mai sus și să prezentăm altele, ce nu au putut fi integrate în tabelul prezentat.

Acțiunea HGC asupra țesutului osos este complexă ; în primul rînd, ei alterează matricea proteică a osului prin efectul negativ asupra metabolismului protidic ; în al doilea rînd, HGC măresc excreția urinară a calciului, atît prin acțiunea lor directă tubulară, cît și prin creșterea generală a filtratului glomerular ; în al treilea rînd, HGC micșorează absorbția intestinală a calciului, ceea ce contribuie — într-o măsură importantă — la negativarea balanței calciului (3). Efectele de mai sus se datorează, cel puțin în parte, faptului că HGC acționează asupra absorbției și metabolismului vitaminei D, datele recente asupra diverselor verigi ale acestei acțiuni fiind controversate.

În producerea osteonecrozei aseptice, se pare că intervin emboli de grăsime, formați ca urmare a alterării metabolismului lipidic în cazul bolnavilor tratați cu HGC.

Hipotrofia musculară se datorează efectului catabolic și antianabolic exercitat de HGC asupra metabolismului protidic, plusul de aminoacizi fiind utilizat în procesul de gluconeogeneză ; dintre produșii cortizonici, triamcinolonul este cel care induce cea mai accentuată hipotrofie musculară.

Prin efectul lor antiinflamator, prin acțiunea amintită asupra metabolismului protidic, ca și prin acțiunea directă de a inhiba proliferarea fibrelor de colagen, HGC au un efect negativ asupra vindecării plăgilor, pe care o întîrzie.

Această acțiune, alături de cea imunosupresivă, poate fi responsabilă de redeșteptarea unor infecții latente, ca spre exemplu, cea tuberculoasă.

Din cele de mai sus, reiese că efectele secundare ale HGC sînt numeroase, uneori severe ; de aceea ei nu trebuie folosiți în boli ușoare, riscul efectelor secundare fiind în acest caz mai mare decît cel implicat de bolile respective.

Efectele adverse ale HGC pot fi reduse la minimum dacă se respectă unele reguli, amintite parțial și mai înainte. Le vom prezenta, în mod sistematic, în cele ce urmează.

Efectele secundare ale HGC sînt relativ mici dacă se ține seama de contraindicații, dacă se folosesc doze mici, pe perioade scurte de timp.

În cazul cînd se întrevede necesitatea unei corticoterapii de lungă durată, este necesar un atent control clinic și paraclinic al bolnavului atît la începerea tratamentului, cît și ulterior, în cursul efectuării lui.

De asemenea, unele efecte secundare pot fi prevenite prin anumite măsuri de ordin igienodietetic sau medicamentos.

Iată cîteva exemple de felul cum pot fi prevenite, depistate sau corectate unele efecte secundare ale HGC :

— diabetul zaharat (numit și diabet steroid pentru a sublinia rolul HGC în producerea lui) : determinarea repetată a glicemiei, reducerea glucidelor în rația alimentară, folosirea — la nevoie — a sulfamidelor

antidiabetice (dacă administrarea în continuare a HGC este absolut necesară);

— hipotrofia musculară și osteoporoza: radiografia de coloană vertebrală (la început, pentru a vedea dacă există osteoporoză și ulterior, pentru a evidenția eventuala sa apariție), regimul hiperprotidic, administrarea de anabolizante (Decanofort, o fiolă de 50 mg, i.m., la intervale de o lună), administrarea de calciu și de vitamină D (o fiolă buvabilă de 600 000 U., la intervale de o lună);

— retenția hidrosalină (ce poate determina hipertensiune arterială, edeme și agravarea insuficienței cardiace) și hipokaliemia; dietă hiposodată, folosirea unui HGC lipsit de efect mineralocorticoid (triamcinolon, dexamethazon, betamethazon), dietă bogată în potasiu (legume și fructe), administrarea de clorură de potasiu (2—3 cașete de 1 g/zi);

— ulcerul gastroduodenal: examen radiologic gastrointestinal inițial și de control, administrarea de anticolinergice și antiacide, administrarea de blocanți ai receptorilor antihistaminici H_2 (Tagamet); preparatele injectabile nu au efect ulcerogen mai mic, așa cum s-ar putea crede;

— tulburările psihice minore: administrarea de tranchilizante și sedative (pentru cele majore este necesară întreruperea corticoterapiei);

— sindromul Cushing: administrarea dozelor celor mai mici (care au totuși efect terapeutic), pe perioade cît mai scurte de timp, evitînd ACTH și HGC cu durată de acțiune lungă (dexamethazon, betamethazon);

— insuficiența corticosuprarenală: folosirea dozelor minime, cu administrarea matinală a întregii doze zilnice sau cu administrare alternă (cînd este posibil), pe perioade cît mai scurte de timp; în cazul celor susceptibili a avea o insuficiență corticosuprarenală (care au făcut în trecut tratament cortizonic prelungit, eventual cu doze medii sau mari), în caz de *stress* (infecție, traumatism, intervenție chirurgicală), se reia corticoterapia (dacă fusese întreruptă) sau se mărește doza (dacă se continuă un tratament de întreținere cu doze zilnice mici).

Locul ACTH în cadrul corticoterapiei. ACTH extras din hipofiza animală este practic abandonat, datorită faptului că prezintă un risc mare de apariție a reacțiilor alergice, uneori severe, de tipul șocului anafilactic. ACTH sintetic — tetracosactid — (Synactène, Cortrosyn) este un polipeptid compus din primii 24 de aminoacizi ai ACTH natural, de la care el păstrează activitatea biologică (3). În comparație cu HGC, el prezintă unele avantaje: nu inhibează axul hipotalamohipofizosuprarenal și are o toleranță digestivă ceva mai bună. Totodată, ACTH sintetic prezintă și numeroase dezavantaje: necesită administrarea parenterală, cu o acțiune mai greu de controlat și cu o adaptare a posologiei relativ imprecisă, are un efect mineralocorticoid important (cu riscul corespunzător al retenției hidrosaline), dă accidente alergice (chiar ACTH sintetic, care este contraindicat bolnavilor cu boli alergice, de tipul astmului bronșic), poate antrena o melanodermie (în curele prelungite), iar riscul de apariție a sindromului Cushing iatrogen este identic cu cel al HGC.

Decă ținem seama și de faptul că ACTH nu pare capabil să prevină insuficiența suprarenală în momentul întreruperii corticoterapiei

Scanned with OKEN Scanner

(aspect asupra căruia vom reveni), ajungem cu ușurință la concluzia că ACTH nu ocupă un loc important în cadrul tratamentului poliartritei reumatoide și al celorlalte boli reumatice, susceptibile de a beneficia de corticoterapie.

Cînd folosim ACTH sintetic, recurgem la preparatele depozit (Synactène-dépôt sau Cortrosyn-dépôt), care sînt condiționate sub forma de flacoane ce conțin 2 mg substanță în cei 2 ml de soluție ; se administrează 0,5 — 1 mg (deci 0,5 — 1 ml din flaconul original), inițial zilnic (primele zile), ulterior la intervale de 2—3 zile.

Corticoterapia locală. Corticoterapia locală (intraarticulară este indicată : a) în cazul în care poliartrita reumatoidă sau o altă formă de reumatism inflamator cronic se manifestă ca mono- sau oligoartrită ; b) atunci cînd administrarea generală (perorală) este contraindicată sau c) ca adjuvant al tratamentului general cu cortizon sau cu alte antireumatice, pentru a ameliora inflamațiile articulare „rezistente".

În afara poliartritei reumatoide, administrarea intraarticulară a HGC mai este indicată în forma periferică a spondilitei anchilozante, ca și unele artroze, în special în gonartroza reactivată.

Corticoterapia locală mai este indicată în unele forme de reumatism abarticular (în periartrita scapulohumerală, în epicondilită etc.), ca și în nevralgia sciatică (sub forma infiltrațiilor paravertebrale și mai ales peridurale) (24).

Efectele secundare ale corticoterapiei locale sînt mai mici decît cele ale corticoterapiei sistemice, deși — trebuie să recunoaștem — injecția intraarticulară de HGC are nu numai o acțiune locală, ci și una generală (unii reumatologi vorbesc chiar de așa-zisa „corticoterapie generală pe cale transarticulară") ; ea nu pune bolnavul la adăpost de incidentele corticoterapiei generale, întrucît o parte din produs (mai ales cînd este vorba de noii derivați cortizonici) trece în circulație.

Pentru administrarea intraarticulară (sau locală, în bolile reumatice amintite) se folosește fie acetat de hidrocortizon, fie — mai ales — unul din produșii de sinteză mai recenți : triamcinolon acetonid (Volon, Kenalog, Kenacort) sau betamethazon (Diprophos) sau metilprednisolon (Dépomedrol).

Intervalul dintre administrări este de 3—4 săptămîni sau chiar mai mare. În ceea ce privește tehnica administrării, trebuie să arătăm că este necesară o bună cunoaștere a anatomiei articulațiilor sau zonelor abordate ; de asemenea, este utilă studierea filmelor radiologice efectuate în prealabil. Măsurile de asepsie vor fi riguroase.

Pe lîngă efectele utile, care constau în diminuarea importantă a fenomenelor inflamatorii în articulațiile abordate, corticoterapia locală este grevată și de unele efecte secundare, dintre care cel mai grav este infecția articulară (artrita septică).

Un alt efect secundar este cel de a favoriza, de a agrava, deteriorarea osteocartilaginoasă, mai ales în cazul administrării locale repetate a produșilor cortizonici ; avînd în vedere riscul acestor leziuni, nu recomandăm corticoterapia locală la nivelul articulațiilor coxofemurale.

Ținînd seama de avantajele amintite pe care le prezintă (permițînd diminuarea dozelor antiinflamatoriilor pe cale generală și întărindu-le activitatea) și de inconvenientele amintite, administrarea locală

Scanned with OKEN Scanner

a HGC rămîne un mijloc util în tratamentul poliartritei reumatoide și al celorlalte boli reumatice, de care însă nu trebuie să se abuzeze, așa cum se întîmplă, din păcate, destul de des.

Oprirea tratamentului cortizonic. Avînd în vedere numeroasele efecte secundare ale HGC, administrarea lor trebuie limitată în timp. Oprirea administrării, numită și „sevraj" sau „înțărcare", trebuie realizată cu prudență, respectînd anumite reguli, pentru a evita atît reacția de *rebound* (revenirea fenomenelor inflamatorii și a unor simptome generale, care precedaseră instituirea lor), cît și insuficiența suprarenală (4).

Unul din principalele efecte secundare ale HGC îl reprezintă inhibiția axului hipotalamohipofizocorticosuprarenal, datorită perturbării mecanismelor fiziologice care reglează secreția hormonilor corticosuprarenali.

Să ne reamintim, pe scurt, cum se realizează această reglare: hipotalamusul secretă hormonul *corticotropin releasing factor* (CRF), care stimulează hipofiza anterioară; aceasta secretă hormonul *adrenocorticotrop* (ACTH), care stimulează corticosuprarenala, ce secretă hormonii glucocorticoizi; între secreția hipotalamohipofizară și cea corticosuprarenală există o relație de tip *feed-back* negativ, cortizolul (secretat de corticosuprarenală) inhibînd secreția de CRF și de ACTH.

Prin administrarea de HGC exogeni se inhibă axul hipotalamohipofizosuprarenal, ce duce la hiposecreție de HGC și — în timp — la hipotrofia corticosuprarenalei; la întreruperea administrării HGC, devin evidente manifestările insuficienței corticosuprarenale, uneori în mod dramatic, dacă intervine și un *stress* (4).

Pentru evitarea acestor urmări neplăcute ale corticoterapiei, în trecut s-a folosit administrarea intermitentă de ACTH în perioada finală a tratamentului cortizonic; ulterior, s-a demonstrat că această administrare este inutilă, întrucît ACTH, chiar dacă stimulează corticosuprarenala, nu dezinhibează, totuși, extremitatea superioară a axului hipotalamohipofizosuprarenal; deci, stimularea fiziologică a corticosuprarenalei rămîne în continuare subnormală.

După întreruperea corticoterapiei, sînt necesare 9 luni pînă la revenirea funcției axului hipotalamohipofizosuprarenal (4). Pentru ca insuficiența corticosuprarenală să fie cît mai mică și pentru ca urmările neplăcute ale întreruperii corticoterapiei să fie cît mai mici, este necesară respectarea următoarelor reguli:

1) Diminuarea dozei de prednison trebuie să se facă treptat; cînd se folosesc doze zilnice mai mari de 40 mg scăderea se face cu 10 mg la fiecare 1—2 săptămîni; cînd se folosesc doze zilnice între 40 și 20 mg, scăderea se face cu cîte 5 mg la fiecare 1—2 săptămîni; la doze zilnice mai mici de 20 mg, scăderea se face cu 1—1,5 mg la 2—3 săptămîni;

2) folosirea dozelor mici — în tratamentul de întreținere — în administrare unică, matinală;

3) folosirea, cînd este posibil, a administrării alterne: o zi da și una nu; din păcate, în poliartrita reumatoidă și în alte reumatisme inflamatorii cronice, nu este decît rareori posibilă administrarea alternă din cauza durerilor mari pe care le au bolnavii în ziua fără HGC;

Scanned with OKEN Scanner

4) reluarea corticoterapiei în cazul în care apar unele solicitări (infecții, traumatisme etc.) în perioada scăderii sau după întreruperea administrării HGC.

Din cele prezentate reiese că HGC constituie o armă terapeutică utilă și eficace, dar care prezintă și numeroase riscuri ; de aceea, atît în tratamentul bolilor reumatice cît și în tratamentul altor boli, trebuie să-i folosim cu prudență și discernămînt.

Bibliografie

1. BRANDT K. D., PALMOSKI M. J. — *Amer. J. Med.*, 1984, 77, 65.
2. BRÉGEON CH., RENIER J. C. — *Rhumatol.*, 1981, *33*, 205.
3. BROUSSON A., BLOTMAN F., SIMOL L. — *Méd et Hyg.*, 1982, 40, 2 448.
4. BYYNY. R — *New Engl. J. Med.*, 1980, *295*, 30.
5. CERVINI CL. — *Clin. Ter.*, 1983, *109*, 367.
6. CERVINI CL., GRASSI P., PAURI A. — *Clin. Ter.*, 1982, *101*, 459.
7. CRABTREE G. R. — *Arthr. Rheum.*, 1979, *22*, 1 246.
8. ELLIS M. E., RALSTON S. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1983, *42*, 168.
9. GASPARINI M. — *Clin. Ter.*, 1984, *110*, 55.
10. GIROUD J. P., SARRUT B. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 42, 2 211.
11. GOODWIN J. S. — *Amer. J. Med.*, 1984, 77, 57.
12. GRASSI W., PAURI A. — *Clin. Ter.*, 1982, *103*, 143.
13. HUBAULT A. — *Nouv. Presse Méd.*, 1983, *12*, 157.
14. KELLEY W., HARRIS E., RUDDY S., SLEDGE C. — Textbook of rheumatology. W. B. Saunders Co., Philadelphia-Londra-Toronto, 1981.
15. LAURENCE D. R., BENNETT P. N. — Clirical pharmacology, Churchill-Livingstone, Edinburg-Londra-New York, 1980.
16. MATOSO L. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 42, 85.
17. MOACHON L., GIROUD J. P. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 42, 2 225.
18. NELSON A. M., CONN D. L. — *Mayo Clin. Proc.*, 1980, 55, 758.
19. PAWLOTSKY J., CHALÈS G., COUTARD J., PITTIÉ P., DRENO B. — *Méd. et Hyg.*, 1982, 40, 2 464.
20. PEARSON C. M., CLEMENTS P. J., YU D. T. Y. — *Europ. J. Rheumatol. and Inflammation*, 1978, 216.
21. PERLEMUTTER L., OBRASKA P., QUEVAUVILLIERS J. — Dictionnaire pratique de thérapeutique médicale, Ed. Masson et Cie, Paris, 1983.
22. ROBINSON D. R. — *Amer. J. Med.*, 1983, 76, 26.
23. SARRUT B., GIROUD J. P. — *Méd. et Hyg.*, 1982, 40, 2 470.
24. ȘUȚEANU ȘT., PROCA E., STAMATOIU I., DIMITRESCU A. — Diagnosticul și tratamentul bolilor interne, Edit. Medicală, București, 1982, p. 291.
25. ȘUȚEANU ȘT., MANUCHIAN M., MACARIE O., MOISE A., OANCEA P. — Cercetări experimentale și clinice privind efectele piroxicamului în afecțiuni reumatismale (6 luni). Comunicare la Congresul al VI-lea latin de Reumatologie, Toulouse, 3—7 septembrie 1984.

Scanned with OKEN Scanner

Date actuale privind tratamentul de fond al poliartritei reumatoide și al celorlalte reumatisme inflamatorii cronice

ȘT. ȘUȚEANU, M. MANUCHIAN

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală caracterizată prin evoluția cronică a unui proces inflamator care afectează predominant aparatul locomotor, producînd o distrucție tisulară și o alterare a funcțiilor articulare, dar care interesează de fapt întreg organismul.

Deși în cursul ultimilor 30 de ani s-au realizat unele progrese în cunoașterea aspectelor biochimice, histologice, imunologice, clinice și — pe această bază — în mai buna utilizare a arsenalului terapeutic, totuși PR constituie și astăzi atît sub raportul patogeniei, cît și al terapiei, o problemă incomplet rezolvată.

În introducerea referatului nostru dorim să prezentăm numai cîteva din datele recente privitoare la *etiopatogenia bolii* și la *fiziopatologia inflamației* din PR.

Fundamentul genetic al PR, demonstrat prin prezența bolii la indivizii ce posedă anumite antigene de histocompatibilitate, are unele implicații atît asupra etiologiei, cît și asupra prognosticului și efectelor adverse ale medicamentelor utilizate.

Este unanim recunoscut faptul că antigenul HLA-DR_4 este prezent la 50—70% dintre bolnavii cu PR, în timp ce la restul populației nu depășește proporția de 20% (31 ; 32). Unele studii au remarcat existența procentelor celor mai mari ale antigenului HLA-DR_4 îndeosebi la bolnavii cu PR seropozitivă (2 ; 3) și la cei cu agregare familială (13).

Pe de altă parte, s-a susținut că efectele adverse ale d-penicillaminei și sărurilor de aur sînt mai frecvente la bolnavii HLA-DRw_3 pozi-

tivi (4), dar alte cercetări nu au confirmat aceste observații (13).

În ceea ce privește *imunopatologia* PR, se acordă, în continuare, o atenție deosebită factorilor reumatoizi (FR), a căror dozare radioimunologică inițiată de Franchimont și unul dintre noi a deschis căi noi de cercetare (15).

De asemenea, sînt studiate complexele imune, în primul rînd complexele IgG-FR, care sînt fagocitate de polinucleare, ducînd la formarea fagocitelor și care, în articulații, declanșează cascada activării complementului ; aceasta constituie una din verigile inițierii procesului inflamator și duce — în același timp — la scăderea concentrației complementului în lichidul sinovial (42 ; 50).

Fagocitarea de către polinucleare a complexelor imune, de obicei cu înglobarea complementului, duce la eliberarea enzimelor lizozomale, care pot induce leziuni articulare sau care contribuie la generarea inflamației prin eliberarea unor mediatori ca : limfokine, prostaglandine, factor chemotactic (33 ; 47).

Limfokinele ocupă un loc central în inducerea procesului inflamator cronic în PR. Ele stimulează sinteza unor produși flogogeni ca : proteinaze, prostaglandine, componente ale complementului, activatorul plasminogenului sau al unor colagenoze etc. (28).

Limfokinele pot activa polinuclearele. După unele cercetări recente, ele acționează și asupra macrofagelor, pe care le imobilizează, așa-numitul factor de inhibare a migrației (MIF) fiind o limfokină (45).

Din datele de mai sus, rezultă că PR este o boală sistemică, în care inflamația sinovială este un aspect important, dar nu reprezintă întreaga problemă.

Așa cum arătam într-un referat anterior, *tratamentul* PR și al celorlalte reumatisme inflamatorii cronice, își propune, pe de o parte, să combată inflamația și durerea, iar pe de altă parte, să influențeze însăși evoluția bolii (35).

Corespunzător celor două obiective, mijloacele tratamentului medicamentos al reumatismelor inflamatorii cronice se împart în două grupe și anume : substanțe cu acțiune analgetoantipiretică și antiinflamatorie (prezentate în referatul amintit) și substanțe cu acțiune lentă (tratamentul de fond), care formează obiectul prezentului referat.

Efectele terapeutice ale acestor medicamente (care constituie tratamentul de fond) nu apar imediat, ci numai după 2—3 luni ; în schimb, ele persistă și după întreruperea administrării, mai multe luni sau chiar mai mulți ani (12).

Din clasa substanțelor cu acțiune lentă fac parte : antimalaricele de sinteză, sărurile de aur, derivații tiolici, derivații de imidazol, imunodepresivele etc.

Antimalaricele de sinteză. Tratamentul cu antimalarice de sinteză de tipul 4-aminochinoleinelor a fost introdus în urmă cu trei decenii, cînd s-a demonstrat eficacitatea clorochinei în PR. Astăzi, se folosește mai ales derivatul său hidroxiclorochina, care este mai puțin toxică. Hidroxiclorochina se administrează în doze de 400 mg/zi, timp de o lună ca tratament de atac, apoi cîte 200 mg/zi, ca tratament de întreținere, eventual cu pauze de 7—10 zile pe lună. Eficiența tratamentului poate-

fi observată după 2—3 luni și se menține, în condiții de administrare îndelungată, timp de mai mulți ani. Antimalaricele sînt indicate în formele incipiente de PR, mai ales la bolnavii cu anticorpi antinucleari și celule LE.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune, se admite că antimalaricele stabilizează membranele lizozomale, fără însă a inhiba activitatea enzimelor lizozomale. După alți cercetători, antimalaricele ar forma complexe cu proteoglicanii, substanța fiind, astfel, reținută în țesutul conjunctiv (18). Asupra metabolismului țesutului conjunctiv hidroxiclorochina ar putea acționa și prin inhibiția sintezei condroitinsulfatului sau prin inhibarea activității hialuronidazei (22).

În sfîrșit, antimalaricele ar putea interveni în intimitatea proceselor autoimune, ceea ce se reflectă atît prin scăderea titrului seric al FR, cît și prin reducerea răspunsului limfocitelor la stimularea cu fitohemaglutinină (46).

Efectele secundare, relativ numeroase, sînt, în majoritate, reversibile la întreruperea administrării ; amintim : erupțiile cutanate maculopapuloase, căderea părului, neuromiopatia — tradusă prin parestezii în extremități și hipotrofie musculară —, depozitele corneene și retinopatia. Singurul efect advers redutabil, retinopatia, impune o strictă supraveghere oftalmologică, la intervale de 3—6 luni.

Sărurile de aur. Sărurile de aur au fost introduse în arsenalul terapeutic al PR în urmă cu o jumătate de secol, pornindu-se de la două premise, ambele eronate, privind rolul tuberculozei în etiopatogenia bolii și eficacitatea aurului în tratamentul tuberculozei.

În promovarea crizoterapiei, un rol important a jucat Forestier, marele reumatolog francez ; în țara noastră, sărurile de aur au fost folosite cu mult timp în urmă, pe cînd reumatologii de limbă engleză aveau încă numeroase rețineri. Ca urmare a numeroase studii, efectuate în toate țările lumii, astăzi există o unanimitate privind importanța crizoterapiei în tratamentul de fond al PR.

Principalele săruri de aur (tabelul 57) sînt : aurotiomalatul de sodiu (Tauredon), aurotioglucoza (Solganal) și, recent, a intrat în uz singurul preparat cu administrare orală, aurotrietilfosfina (Auranofin) (5). Noi

TABELUL 57

Săruri de aur utilizate în terapeutică

Substanța	*Formula*	*Conținut Au*	*Administrare*
— Aurotiomalatul de sodiu (Tauredon, Myochrisine)	$C_4H_3AuNa_2O_4S$	44,5—46%	Inj.i.m.
— Aurotioglucoza (Aureotan, Solganal)	$C\,H_{11}AuO_5S$	50%	Inj.i.m.
— Aurotiosulfat de sodiu (Sanocrysin)	$Na_3Au(S_2O_3)2.2H_2O$	37%	Inj.i.m.
— Aurotrietilfosfina (Auranofin)	$C_2OH_{34}AuO_9PS$	29%	*Per os*

folosim, de preferință, aurotiomalatul de sodiu (Tauredon), în injecții intramusculare săptămînale, în primele trei săptămîni cîte 10 mg, apoi alte trei săptămîni cîte 20 mg, după care trecem — numai la unii bolnavi — la doze săptămînale de 40 mg, pînă la doza totală de 1 g, iar apoi administrăm doza de 40 mg la intervale de 2—3—4 săptămîni. Sîntem pentru tratamentul continuu, cu doze lunare de 20—40 mg, timp indefinit.

Recent, s-a arătat că o doză de 20 mg pe lună de aurotiomalat este la fel de activă ca cea de 50 mg/lună și mult mai bine suportată (23).

În ultimii ani, un număr important de lucrări au abordat problema crizoterapiei orale, cu referiri la diversele preparate de aurotrietilfosfină : Auranofin, Ridaura. Și noi avem în studiu un lot de bolnavi tratați timp de 6—12 luni cu Ridaura.

O parte dintre reumatologi au comunicat rezultate favorabile, cu o proporție mai mică de efecte secundare în comparație cu cele ale sărurilor de aur administrate parenteral.

Alte lucrări subliniază faptul că atenția deosebită de care se bucură aurotrietilfosfina se explică prin „moda" creată de unele medicamente, similară celei din alte domenii. Ei susțin, totodată, că administrarea orală este mai greu de realizat, necesitînd o mai bună complianță a bolnavilor ; într-adevăr, este, relativ, greu să convingi pe bolnav să ia un medicament zilnic, chiar de două ori pe zi, timp de mai mulți ani.

Așa cum profilaxia reumatismului articular acut a fost ușurată de existența preparatelor injectabile de depozit (benzatinpenicilină), administrabile la intervale de 20 de zile, se consideră că tratamentul PR se realizează mai ușor cu medicamente care se administrează parenteral la intervale, inițial de o săptămînă, iar ulterior de o lună (7 ; 8).

Foarte recent, se semnalează că auranofina este la fel de eficace ca hidroxiclorochina, dar mai puțin eficace decît sărurile de aur injectabile intramuscular, în condițiile în care și efectele lor secundare sînt mai puțin marcate (24).

Sărurile de aur sînt indicate în formele bine definite de PR, active, progresive și erozive, cu serologia pozitivă sau negativă. Forestier insistă asupra importanței administrării precoce a sărurilor de aur, cît mai curînd posibil după debutul afecțiunii, în primele 3—6 luni, dacă diagnosticul de PR este sigur și tratamentul cu aspirină și antimalarice de sinteză nu a dat rezultate. Sărurile de aur sînt utile și în formele evoluate de PR, atîta timp cît boala este încă activă.

Sărurile de aur nu au efect imediat. Datele de farmacocinetică atestă faptul că substanța se acumulează în lichidul sinovial și se menține în concentrații ridicate timp îndelungat după întreruperea tratamentului. Există date care arată captarea preparatelor de aur de către sistemul reticuloendotelial, acumulîndu-se, în special, în ganglionii limfatici și în macrofagele sinoviale. Eliminarea lor din organism se face lent, continuînd timp de 12—15 luni după întreruperea administrării.

În ceea ce privește mecanismele de acțiune ale sărurilor de aur, s-a apreciat că, în realizarea efectului terapeutic, ar putea fi implicată

inhibarea enzimelor lizozomale, paralel cu stabilizarea membranelor (20 ; 36).

S-a mai invocat, ca un mecanism posibil, inhibiția sintezei prostaglandinelor, dar la alt nivel decît cel al ciclooxigenazei, realizat de AINS, întrucît efectul apare mai lent și progresiv.

Există dovezi în sensul unei stimulări a conexiunilor colagenice, ceea ce ar avea drept consecință o blocare a valențelor antigenice, în special la precursorii colagenului, aceasta putînd avea importanță în procesele imune din PR.

S-a pus în evidență faptul că aurul, ca și alte substanțe din clasa celor incluse în tratamentul de fond al PR, ar determina o reducere a complexelor imune, datorată mai curînd unei inhibiții a fagocitozei decît scindării acestora. Complexele nefiind observate decît la o parte din bolnavi, semnificația terapeutică a acestui efect al preparatelor de aur este discutabilă (46).

Se susține că sărurile de aur ar induce o diminuare a imunoglobulinelor IgM și — într-o măsură mai redusă — a IgG și IgA, ca și o scădere a concentrației FR (41). Aceste efecte au fost considerate ca expresia unei acțiuni imunodepresive asupra limfocitelor B. De altfel, transformarea și proliferarea limfocitară, induse *in vitro* de antigene și mitogene, sînt blocate de sărurile de aur (21). De asemenea, este inhibată sinteza de ADN în limfocite, la concentrații corespunzătoare dozelor terapeutice.

Efectele favorabile se manifestă la 60—75% dintre bolnavii tratați atît în ceea ce privește acuzele subiective, cît și pe planul manifestărilor obiective și al sindromului biologic, tratamentul inducînd adesea remisiuni durabile (44).

Efectele adverse sînt frecvente, fiind observate la 25—30% din cazurile tratate ; rareori (la 5%), ele sînt severe ; frecvența mare a efectelor secundare se explică atît prin toxicitatea cumulată, datorită eliminării lente a substanței, cît și prin apropierea dintre doza terapeutică și cea toxică.

Principalele efecte secundare sînt cele cutanate (prurit, eritem, eczemă, eritrodermie exfoliativă), urmate de cele renale (albuminurie, cilindrurie, hematurie, sindrom nefrotic), sanguine (eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, pancitopenie), digestive și hepatice (gingivită, stomatită, diaree, hepatită). Mai rar întîlnite sînt efectele neurologice (polinevrită, encefalită) și cele generale (hipertermie, cefalee, artralgii (17 ; 18 ; 22 ; 27 ; 46).

Apariția efectelor nedorite poate fi prevenită printr-o strictă respectare a contraindicațiilor, prin evitarea dozelor mari și prin supravegherea bolnavilor în cursul tratamentului.

Am insistat ceva mai mult asupra sărurilor de aur întrucît le considerăm principalul mijloc terapeutic în cadrul tratamentului de fond al PR (43).

D-penicillamina și alți derivați tiolici. Dintre substanțele cu acțiune lentă ce constituie tratamentul de fond al PR, fac parte și derivații tiolici (sulfhidrilici), în structura cărora se găsesc funcțiile tiol (-SH) și metil ($-CH_3$) în poziție vicinală. Principalii derivați tiolici sînt d-penicillamina, piritinolul, tiopronina și captoprilul.

Scanned with OKEN Scanner

D-penicillamina este un aminoacid sulfurat, respectiv dimetilcisteina ; datorită acțiunii sale, de ligand bidentat, d-penicillamina a fost folosită inițial ca chelator de cupru în boala Wilson. Datorită capacității sale de a rupe punțile disulfurate ale moleculelor globulinice, inclusiv ale PR, ea a fost folosită în tratamentul PR.

Pentru activitatea terapeutică este necesară prezența în poziție vicinală, atît a funcției tiolice cît și a 1—2 radicali metil. Astfel, nici cistina, care nu conține radicalul metil, nici valina, care nu conține grupări tiolice, nu au activitate antireumatismală ; în schimb, alte substanțe ca piritinolul, tiopronina și captoprilul, în care sînt asociate cele două elemente esențiale, au un asemenea efect și sînt studiate ca posibile alternative pentru d-penicillamină.

D-penicillamina (Cuprenil) se administrează în doze crescînde, începînd cu 250 mg/zi și crescînd la 500 mg/zi către sfîrșitul primei luni de tratament. Dacă după două luni doza zilnică de 500 mg nu dă rezultate, se trece la doza de 750 mg, după încă 1—2 luni la 1 000 mg/zi și așa mai departe, încercînd să nu se depășească doza zilnică de 1 500 mg/zi.

Mecanismul de acțiune al d-penicillaminei nu este suficient de bine cunoscut. După unii cercetători, ea ar avea un efect imunodepresiv, prin fixarea pe membrana limfocitelor imunocompetente, blocînd receptorii stimulatori. Faptul că anticorpi antinucleari pot apărea în cursul tratamentului cu d-penicillamină pune sub semnul întrebării veracitatea acestei ipoteze, sugerînd chiar posibilitatea unui efect imunostimulant.

Alți cercetători susțin că d-penicillamina realizează chelarea cuprului, care este crescut în plasma bolnavilor cu PR ; totuși, nu s-a putut stabili o corelație între evoluția afecțiunii și modificările concentrației cuprului în cursul tratamentului (6).

S-a invocat și o interacțiune a d-penicillaminei cu piridoxina, substanță necesară formării anticorpilor circulanți ; ipoteza este discutabilă, întrucît alte substanțe antagoniste ale piridoxinei, cum este izoniazida, nu au acțiune antireumatismală.

S-au mai adus în discuție și alte modalități de intervenție : inhibiția enzimelor lizozomale, inhibiția sintezei de colagen și de mucopolizaharide, degradarea hialuronidatului prin N-acetilglucozamină (18 ; 37).

D-penicillamina are indicații similare cu cele ale sărurilor de aur, unii reumatologi chiar o preferă acestora din urmă. Împreună cu mulți alții, noi o considerăm ca o resursă terapeutică ulterioară crizoterapiei și o rezervăm numai bolnavilor la care sărurile de aur sînt contraindicate sau ineficiente, sau au indus importante efecte secundare.

Rezultatele clinice și biologice consecutive tratamentului sînt bune, dar toleranța este submediocră, fiind necesare întreruperi la 30% dintre bolnavi, ca urmare a efectelor secundare.

Proteinuria este observată la 15% din cazuri după un tratament de 4—18 luni ; dintre acești bolnavi, aproximativ 30% fac un sindrom nefrotic, biopsia renală evidențiind, prin microscopie electronică sau prin imunofluorescență, prezența complexelor imune.

O bază imunologică au și alte efecte secundare : erupțiile cutanate, boala lupică iatrogenă, *miasthenia gravis* și sindromul Goodpasture.

De remarcat că incidența acestor accidente este mult mai mare în PR decît în altă afecțiune în care este utilizată d-penicillamina, și anume boala Wilson.

Un alt efect secundar este ageuzia, indusă și de alți derivați tiolici, datorită chelării cuprului ; ea dispare spontan în cursul tratamentului ; stomatita este menționată ca frecventă.

Excepțional, dar deosebit de grav, este pemfigusul.

Complicațiile digestive (anorexia, grețurile, vărsăturile și diareea) sînt rare dacă creșterea dozelor a fost progresivă.

Trombocitopenia și leucopenia se pot manifesta brutal. Alte complicații (alopecie, hepatită colestatică, bronșiolită obliterantă) sînt rare.

Ținînd seama de frecvența mare a efectelor secundare ale d-penicillaminei și de gravitatea deosebită a unora dintre ele, în ultimii ani au fost studiați și utilizați în tratamentul PR și alți derivați tiolici.

Piritinolul sau piritioxina (Encephabol, Enerbol, Energoceps) este dimerul 5-mercaptopiridoxinei, conținînd cele două elemente esențiale, grupările metil și tiol. Se administrează în doze zilnice de 300—600 mg, la nevoie 900 mg. Eficacitatea produsului este apreciată ca inferioară celei realizate de d-penicillamină ; de remarcat, însă, că toleranța este mai bună. Ca reacții adverse se citează : ageuzie, diaree, trombocitopenie, leucopenie, proteinurie, pemfigus, *miasthenia gravis*.

Piritinolul este preferat de unii reumatologi d-penicillaminei ; numai în caz de eșec se recurge la aceasta din urmă (18).

Tiopronina este un derivat tiolic cu efecte similare celor ale d-penicillaminei, utilizat în tratamentul bolii Wilson și, recent, în tratamentul de fond al PR. Se începe cu doza zilnică de 250 mg, crescînd progresiv la 750—1 500 mg. Eficacitatea este asemănătoare cu cea a d-penicillaminei.

Efectele secundare impun întreruperea tratamentului la 20% dintre bolnavi, proporție mai redusă decît cea întîlnită în cursul utilizării d-penicillaminei ; de remarcat faptul că au fost observate relativ rar tulburări hematologice, în timp ce efectele toxice renale sînt la fel de frecvente ca cele determinate de d-penicillamină (34).

Captoprilul, cunoscut ca inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I, a fost utilizat în ultima vreme și în tratamentul PR, semnalîndu-se efecte terapeutice utile și o intensitate mai redusă a efectelor secundare, comparativ cu d-penicillamina (tabelul 58).

Am insistat asupra derivaților tiolici care, atît prin comoditatea administrării (calea orală), cît și prin rezultatele obținute, constituie o modalitate atrăgătoare a tratamentului de fond al PR. Frecvența efectelor adverse și gravitatea mare a unora dintre ele impun noi cercetări în acest domeniu promițător (18 ; 22 ; 37).

Derivații de imidazol (imunomodulatorii). Primul termen al acestui grup, levamizolul, un antihelmintic de sinteză, a fost folosit în tratamentul PR încă din 1975. Alți derivați, cum este clortrimazolul, ar putea lărgi, eventual, gama de produse antireumatice, urmînd ca efectele terapeutice să fie dovedite, iar administrarea să fie grevată de cît mai puține efecte adverse.

Scanned with OKEN Scanner

Levamizolul se administrează în doză de 150 mg/zi, într-o singură priză, o dată pe săptămînă, cel mult de două ori (s-a renunțat la administrarea continuă, datorită numărului mare de efecte secundare).

Mecanismul de acțiune constă în stimularea sau, mai corect spus, în restabilirea răspunsului imun mediat celular. Levamizolul stimulează precursorii limfocitelor T să se diferențieze în celule mature și restaurează funcțiile efectoare ale limfocitelor T periferice și ale fagocitelor anterior deprimate (10). Prin stimularea celulelor T supresoare, limfocitele B, care prezintă creșteri patologice, sînt reduse la valori normale.

TABELUL 58

Efecte adverse ale derivaților tiolici

Substanța	*Tulburări cutanate*		*Tulburări digestive*			*Tulburări hepatice*	*Tulburări hematologice*				*Tulburări renale*		*Complicații autoimune*		
	Erupții cutanate de tip alergic	*Pemfigus atrogen*	*Ageuzie (chelarea Cu^{2+})*	*Stomatite*	*Anorexie, grețuri, vărsături, diaree*	*Hepatită colestatică*	*Eozinofilie*	*Trombopenie*	*Leucopenie*	*Agranulocitoză*	*Proteinurie*	*Nefropatie*	*Boală lupică iatrogenă*	*Tiroidită*	*Polimiozită*
D-penicillamină	+	+++	+	+	+	++	+	++	+	+++	+	+++	++	+	+
Piritinol	+	++	+	+	+	++	+	+	+	−	+	−	−	−	−
Tiopronină	+	++	+	+	+	−	+	+	+	−	+	−	−	−	−
Captopril	+	++	+	+	+	−	+	+	+	−	+	−	−	−	−

Legendă :
+ frecvente sau rare, gravitate redusă
++ rare, gravitate redusă
+++ rare, gravitate marcată, procese ireversibile
− absente

De asemenea, levamizolul duce la o creștere a fagocitozei, prin normalizarea mai multor funcții : migrarea, chemotactismul, aderența, fagocitoza propriu-zisă etc.

Un alt mecanism de acțiune a levamizolului este creșterea nivelului AMP-ciclic și a sintezei de ADN.

În sfîrșit, o altă ipoteză explică efectele terapeutice ale levamizolului în PR prin acțiunea sa bactericidă sau paraziticidă (49).

Rezultatele favorabile ale tratamentului cu levamizol, care devin evidente după 1—6 luni, sînt observate la aproximativ două treimi din bolnavi.

Din păcate, frecvența efectelor adverse este relativ ridicată, o proporție de 20—30% din bolnavii supuși tratamentului fiind obligați să-l întrerupă.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările îmbracă cele mai diverse aspecte : neuropsihice (astenie, cefalee, insomnie, ameţeli, somnolenţă), digestive (tulburări ale gustului, stomatită, greţuri, vărsături, dureri abdominale), hematologice (trombocitopenie, neutropenie sau — cel mai grav accident — agranulocitoza) ; frecvenţa şi gravitatea tulburărilor hematologice impun un control permanent al tabloului hematologic ; de asemenea, bolnavul este instruit să sesizeze imediat apariţia febrei, a leziunilor bucale sau a unei angine (1 ; 37).

Imunodepresivele. Imunodepresivele, substanţe din grupa antimitoticelor, sînt utilizate la o proporţie redusă de bolnavi, numai în cazurile care nu beneficiază de toate celelalte tratamente. Dintre imunodepresive, cele mai bine studiate şi frecvent folosite sînt : ciclofosfamida, clorambucilul şi azatioprina.

Posologia medie este : clorambucil 0,2 mg/kilocorp/zi, în medie 12 mg/zi ; ciclofosfamidă 1,5 mg/kilocorp/zi, în medie 100 mg/zi ; azatioprină 2 mg/kilocorp/zi, în medie 150 mg/zi. Durata tratamentului este de 6—12 luni sau mai mult (11).

Mecanismele de acţiune sînt complexe şi insuficient clarificate : intervin, în primul rînd, deprimarea reacţiilor de hipersensibilitate celulară, diminuarea numărului de limfocite, în special a limfocitelor B, cu diminuarea secreţiei de anticorpi şi, implicit, inhibarea formării complexelor imune (9).

Imunodepresivele îşi datorează efectele terapeutice proprietăţii de a interfera cu sinteza şi funcţia acizilor nucleici în diviziunea celulară şi sinteza proteică (10).

Rezultatele favorabile se traduc prin obţinerea, după 2—3 luni de tratament, a unei remisiuni clinice la 60% dintre bolnavi ; această remisiune, ce poate fi completă la 25% din cazuri, persistă 1—2 ani după întreruperea tratamentului.

Efectele secundare ale imunodepresivelor sînt deosebit de frecvente şi grave. Ele constau, în primul rînd, din tulburări hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie), scăderea rezistenţei la infecţii, amenoree, tulburări digestive, alopecie, cistită hemoragică (numai în cazul ciclofosfamidei) (27). Recent, s-a semnalat şi riscul sporit de apariţie, în cazul bolnavilor cu PR trataţi timp îndelungat cu citostatice, a neoplaziilor, în special a leucozelor acute. Într-un studiu recent, s-a arătat că azatioprina este mai puţin toxică decît ciclofosfamida şi că ea este eficace chiar în doze mici (7).

Alte mijloace terapeutice recente. În strînsă corelaţie cu medicamentele imunomodulatoare şi imunodepresive se găsesc alte două substanţe, intrate foarte de curînd în tratamentul PR : ciclosporina A şi timopoietina.

Ciclosporina A, un polipeptid ciclic, metabolit al unei specii de fungi imperfecţi, are un puternic efect de deprimare atît a imunităţii umorale, cît şi a celei celulare la om. Compusul este activ în stările inflamatorii cronice. Remarcabile la acest produs sînt atît redusa mielotoxicitate, cît şi marcata capacitate de inhibare a reacţiilor celulelor imunocompetente ; se pare că celula T-*helper* este ţinta principală a ciclosporinei (40).

Scanned with OKEN Scanner

Ciclosporina se administrează în doză de 450—900 mg/zi, ca tratament de atac; tratamentul de întreținere se realizează prin administrarea de 50—300 mg/zi (10).

Timopoietina este un pentapeptid, izolat din extracte de timus. Administrat subcutanat în doze de 10 mg/zi, de trei ori pe săptămînă, induce o ameliorare marcată în evoluția PR, după 6 luni de tratament (30).

Dapsonul (Avlosulfon), un antilepromatos eficace, a fost folosit, în ultimii ani, și în tratamentul PR, ca urmare a anumitor analogii între PR și lepră, cu rezultate favorabile, apropiate de cele ale crizoterapiei (19). Principalul efect secundar îl constituie anemia hemolitică, a cărei apariție nu pare să fie corelată cu viteza de acetilare. Dapsonul se folosește în doză de 100 mg/zi. Efectul său terapeutic este similar cu cel al clorochinei.

Sulfasalazina (Salazopyrin) a fost folosită pentru prima dată în tratamentul PR de către McConkey și colab. (25). Acest tratament a fost inițiat pornind de la premisa că antigenele bacteriilor intestinale ar putea juca un anumit rol în PR; folosindu-se doze de 2 g/zi (4 comprimate) s-au obținut rezultate favorabile la 50% dintre bolnavii tratați. S-a arătat că sulfasalazina acționează mai repede decît d-penicillamina, ea demonstrîndu-și eficacitatea după 8 săptămîni de administrare și ameliorarea neaccentuîndu-se prin continuarea tratamentului; ea este la fel de eficace și mai puțin toxică decît d-penicillamina, ca tratament de bază al PR. Cervini și colab. (7) au obținut rezultate bune în mod deosebit în cazurile de boală Crohn cu manifestări articulare de tip reumatoid.

Isoprinosinul a fost folosit de către Wybran și colab. (48) în tratamentul PR, cu bune rezultate, pe care, însă, alți cercetători nu le-au confirmat (2; 3).

Superoxiddismutaza, substanță ce acționează asupra radicalilor liberi de oxigen, a dat rezultate încurajatoare în tratamentul bolnavilor cu PR (37).

Imunoglobulinele umane placentare purificate au dus la ameliorări notabile la unii bolnavi cu forme severe de PR, rezistente la arsenalul terapeutic clasic (38).

Blocanții receptorilor H_2 (Cimetidina) sînt în studiu în tratamentul PR (24).

Sulfatul de zinc a fost folosit în tratamentul PR, pornindu-se de la constatarea că zincul este scăzut în serul și în lichidul sinovial al acestor bolnavi, constatare pe care am făcut-o și noi într-un studiu recent. Deși primele rezultate păreau favorabile (39), un studiu dublu orb efectuat ulterior nu le-a confirmat (26).

Plasmafereza a fost folosită de unii reumatologi cu bune rezultate în tratamentul unor cazuri severe de PR, cu vasculită necrozantă, în timp ce alții nu au descris ameliorări notabile.

Iradierea limfoidă totală, preconizată de mai multă vreme, a fost practicată recent în cazul bolnavilor cu forme refractare de PR; s-a remarcat un beneficiu evident, dar cu prețul unor efecte secundare grave.

Strategia terapeutică

După ce am prezentat, în referatul precedent și în cel de față, stadiul actual al tratamentului poliartritei reumatoide și al celorlalte reumatisme inflamatorii cronice, enumerînd principalele mijloace terapeutice existente, credem că este necesar, înainte de a încheia, să realizăm o sinteză privitoare la strategia tratamentului în fiecare din principalele forme de reumatism inflamator cronic.

Poliartrita reumatoidă (PR). În tratamentul PR nu există scheme rigide ; tratamentul trebuie adaptat fiecărui bolnav, în funcție de vîrstă, sex, stadiul bolii, afecțiuni coexistente.

Întrucît nu cunoaștem cauzele bolii, nu dispunem, pînă în momentul de față de un tratament etiologic.

Tratamentul actual se adresează, în primul rînd, inflamației articulare, pe care-și propune să o suprime sau, cel puțin, să o reducă ; de aceea, rezultatele obținute sînt temporare, boala reluîndu-și evoluția după întreruperea tratamentului ; tratamentul nu poate fi oprit decît dacă PR se stinge spontan, ceea ce se întîmplă relativ rar.

Este adevărat că, în afara mijloacelor terapeutice care se adresează inflamației articulare, mai avem la îndemînă și medicamente care interferează anumite verigi patogenice, constituind tratamentul de fond al PR, cu rezultate durabile. Totuși, trebuie să arătăm că numai o parte din bolnavi răspund la acest tratament, iar efectele secundare ale unora din aceste medicamente sînt deosebit de grave, ceea ce le limitează mult folosirea.

În general, pe baza experienței personale și a datelor din literatură, pe care le-am prezentat mai înainte, în orientarea terapeutică procedăm în felul următor :

În cazul bolnavilor cu PR incipientă, tratamentul va fi blînd, evitîndu-se pe cît posibil medicamentele agresive. Se folosește tratamentul conservator : repaus fizic și psihic, asigurarea unor condiții bune de viață, se aplică unele măsuri locale (folosirea de atele sau de ghipsuri mobile), dietă echilibrată, administrare de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene ; dintre acestea, în ciuda faptului că în prezent dispunem de o gamă largă, la alegere, preferăm în continuare aspirina, ca atare, sau sub formă mai bine tolerată (aspirină efervescentă sau tamponată). Doza obișnuită de aspirină este de 3—4 g pe zi. Numai în caz de intoleranță reală la aspirină (de existența căreia este bine să ne convingem personal), recurgem la alt antiinflamator nesteroidian : indometacin, diclofenac, ibuprofen, flurbiprofen, fenilbutazonă etc. Dacă indometacinul îl folosim fără rezerve, nu același lucru îl facem cu fenilbutazona, care deși este un antiinflamator puternic, este totuși deosebit de agresivă, generînd numeroase efecte secundare severe.

Paralel cu tratamentul antiinflamator, obișnuim să folosim un reprezentant al tratamentului de fond ; cînd ne găsim în fața unei PR la debut, mai ales cînd avem încă unele incertitudini asupra diagnosticului, situație în care vorbim despre un „sindrom reumatoid" obișnuim să administrăm antimalarice de sinteză, și anume hidroxiclorochină. În cazul cînd aceasta nu dă rezultate, iar diagnosticul PR devine sigur,

Scanned with OKEN Scanner

recurgem la sărurile de aur (și anume la Tauredon), pe care le folosim deci, relativ precoce, dar fără a constitui un tratament de prim contact.

Dacă administrarea sărurilor de aur alături de antiinflamatoriile nesteroidiene) nu duce la rezultatul scontat, putem utiliza un alt tratament de fond, d-penicillamina.

Dacă administrarea sărurilor de aur (alături de antiinflamatoriile tate satisfăcătoare, rămînînd, totuși, cîteva articulații inflamate, încă în această perioadă ne putem adresa corticoterapiei locale, iar în cazul lipsei de răspuns, sinoviortezei sau chiar sinoviectomiei.

În cazul în care bolnavii continuă să sufere la fel de mult, în ciuda folosirii judicioase a mijloacelor terapeutice mai sus amintite, ne adresăm corticoterapiei generale ; aceasta poate fi folosită mai devreme în cazul unor forme severe de PR, însoțite de simptome generale zgomotoase și de visceralizare. Este de preferat folosirea dozelor mici, cîte 1 mg pentru 10 kilocorp/zi, care pot fi suficiente dacă administrăm concomitent antiinflamatorii nesteroidiene ; la nevoie, se pot aplica și doze mai mari, dar pentru perioade cît mai scurte, încercînd să realizăm cît mai repede posibil reducerea dozelor și chiar oprirea corticoterapiei.

În cazul bolnavilor cu PR severă, însoțită eventual de vasculită și de afectare viscerală, corticoterapia poate să nu constituie soluția ideală, fie prin lipsa de răspuns la doze suficient de mari, fie prin existența unor contraindicații, fie prin apariția unor efecte secundare sau prin necesitatea unor doze de întreținere prea mari ; în toate aceste cazuri putem apela la imunomodulatorii (levamizol) sau la imunodepresive (preferăm azatioprina).

Tratamentul balneofizical și cel ortopedicochirurgical trebuie aplicate în mod adecvat, de-a lungul intregii evoluții a PR.

În încheiere, am vrea să subliniem că majoritatea bolnavilor beneficiază perioade lungi de timp de un număr restrîns de mijloace terapeutice, dintre care preferăm : aspirina, sărurile de aur și corticoterapia locală.

Spondilita anchilozantă. Obiectivele tratamentului sînt :

a) să întîrzie sau să oprească progresia bolii prin suprimarea proceselor inflamatorii active ;

b) să prevină deformările coloanei vertebrale, care pot fi uneori invalidante ;

c) să ușureze durerea și să combată celelalte simptome care produc suferința bolnavului.

În cazul spondilitei anchilozante, ca și în cazul PR, nu există scheme rigide de tratament, căci acesta variază în funcție de forma clinică, de gradul de activitate a procesului inflamator, de întinderea afectării vertebrale, de prinderea centurilor sau a articulațiilor periferice etc.

Tratamentul va fi deci individualizat. În ceea ce privește tratamentul medicamentos, un rol deosebit îl au antiinflamatoriile nesteroidiene, în primul rînd fenilbutazona și derivații săi.

După părerea noastră și a altor reumatologi, fenilbutazona constituie medicamentul de elecție al spondilitei anchilozante ; ea are un

efect favorabil net dar efectele sale secundare ne obligă să fim prudenți atunci cînd o folosim.

Indicăm fie fenilbutazona *per os* (600 mg/zi ca tratament de atac și 100—200 mg/zi ca tratament de întreținere), fie un preparat injectabil. Adesea folosim Tomanolul, în fiole, administrat în injecții intramusculare profunde, inițial o fiolă zilnic, timp de o săptămînă, ulterior o fiolă la 2—3 zile, timp de încă 2—4 săptămîni ; putem continua administrarea Tomanolului și în cadrul tratamentului de întreținere, cîte o fiolă pe săptămînă.

Indometacinul este un alt medicament antireumatic util în tratamentul spondilitei anchilozante. Din experiența noastră, acumulată în cei aproape 20 de ani care au trecut de la introducerea în clinică a indometacinului, reiese că spondilita anchilozantă reprezintă una din principalele indicații ale acestui medicament. Folosim doza de 75—125 mg/zi ca tratament de atac și 50 mg/zi ca tratament de întreținere.

În ultimii ani, în tratamentul spondilitei am folosit și alte medicamente nesteroidiene (diclofenac, flurbiprofen, piroxicam), pe care le-am prezentat pe larg în referatul anterior.

Am vrea să arătăm, în continuare, că aspirina are un rol minor în tratamentul spondilitei anchilozante, iar hormonii glucocorticoizi nu sînt indicați decît în cazurile care nu răspund la antiinflamatorii nesteroidiene ; chiar în aceste cazuri, ei se folosesc în asociere cu acestea, în doza de securitate (prednison 8 mg/zi), ca și în cazul R.

Corticoterapia locală poate fi folosită atît în forma periferică de spondilită anchilozantă (administrări intraarticulare de triamcinolon acetonid sau betametazon), cît și în cazul iritei și iridociclitei, în care este indicată și corticoterapia generală în doze medii sau mari (prednison 30—60 mg/zi), pentru a evita sechelele oculare invalidante.

În legătură cu tratamentul antiinflamator al spondilitei anchilozante, unii reumatologi și-au exprimat, recent, o opinie diferită de cea enunțată mai sus și anume : în tratamentul spondilitei anchilozante nu se poate face o ierarhizare a medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene, întrucît studiile clinice recente au arătat că noile antiinflamatorii nesteroidiene sînt eficace în loturile de bolnavi tratate. De aceea, după opinia acestor reumatologi, nu este nevoie să începem tratamentul cu fenilbutazonă sau indometacin, ci cu oricare antiinflamator nesteroidian, inclusiv cu unul recent (diclofenac, piroxicam, flurbiprofen etc.). În cazul în care antiinflamatorul respectiv este bine tolerat și își arată eficacitatea în 5—7 zile, se poate continua cu el un timp mai îndelungat. Dacă după 7 zile bolnavul nu beneficiază (durerile nocturne și matinale rămîn la fel de intense), se abandonează medicamentul administrat și se trece la altul. Dacă cu nici unul dintre antiinflamatoriile nesteroidiene nu se obține o ameliorare evidentă, se poate recurge la hormonii glucocorticoizi, administrați în doză de 1 mg/10 kilocorp, așa cum am arătat mai sus, continuînd și administrarea antiinflamatorului nesteroidian, care s-a dovedit cel mai puțin ineficace (14).

Înainte de a încheia problema tratamentului spondilitei anchilozante, trebuie să mai facem unele precizări.

Criteriul principal în conducerea tratamentului nu îl reprezintă criteriile paraclinice (V.S.H. mai mult sau mai puțin accelerată, modificări radiografice pronunțate sau discrete), ci criteriul clinic și anume prezența și intensitatea durerilor. Atît timp cît bolnavul are dureri și mai ales cînd acestea sînt intense, înseamnă că există inflamație, că există evolutivitate a bolii ; deci, în aceste condiții, este necesar un tratament antiinflamator energic, care să împiedice constituirea unor leziuni ireversibile, invalidante.

Principalul beneficiu al medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene constă în faptul că bolnavii cu spondilită anchilozantă, nemaiavînd dureri, își pot continua și efectua cu perseverență kinetoterapia, mijloc terapeutic de bază în trecut, în prezent și — în mod sigur — și în viitor.

Roentgenterapia este din ce în ce mai puțin utilizată în ultima vreme în tratamentul spondilitei anchilozante, datorită faptului că ea mărește riscul apariției leucemiei la bolnavii respectivi ; în rare cazuri, cînd boala este deosebit de evolutivă, iar medicația antiinflamatorie steroidiană și nesteroidiană este contraindicată (de exemplu, în condițiile coexistenței unui ulcer gastroduodenal florid), în mod excepțional recurgem la roentgenterapie, cîte 50—75 r pe cîmp, la două zile, nedepășind pe cură doza totală de 500—700 r.

Tratamentul de fond (antimalaricele de sinteză, sărurile de aur, d-penicillamina, imunodepresivele, levamizolul) a fost mult mai puțin utilizat în spondilita anchilozantă și cu rezultate mult mai puțin evidente decît în PR.

Cu rare excepții, bolnavii cu spondilită anchilozantă beneficiază într-o mare măsură de cele două mijloace terapeutice amintite : antiinflamatoriile nesteroidiene (în cure prelungite) și cultura fizică medicală.

Reumatismul psoriazic. În reumatismul psoriazic, fie că este vorba de forma periferică, (poliartrita psoriazică), fie de forma centrală (similară spondilitei anchilozante), un important rol în tratament îl joacă medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene, atît cele „clasice" (de exemplu indometacin) cît și cele recente (diclofenac).

Regulile de utilizare a acestora sînt similare celor prezentate în paragrafele referitoare la poliartrita reumatoidă și la spondilita anchilozantă, așa încît nu vom mai reveni asupra lor.

Tratamentul de fond, care constituie obiectivul prezentului referat, are unele asemănări cu cel al PR, dar și deosebiri importante.

Vom începe cu acestea din urmă : antimalaricele de sinteză sînt categoric contraindicate, datorită gravelor efecte secundare pe care le pot genera.

Sărurile de aur, deseori eficace în poliartrita psoriazică, sînt folosite în mod curent în ultimii ani, deși unele efecte secundare (de exemplu, erupțiile cutanate) sînt mai greu de sesizat la bolnavii cu psoriazis. Recent, unul dintre bolnavii cu reumatism psoriazic tratat cu săruri de aur ne-a semnalat o accentuare a leziunilor cutanate caracteristice bolii, în strînsă legătură cu crizoterapia.

În formele evolutive, zgomotoase, ale poliartritei psoriazice, poate fi avută în vedere corticoterapia generală, cea locală fiind indicată și în formele medii, oligoarticulare.

Dintre imunodepresive, în ultimii ani se folosește mai puțin metotrexatul, fiind preferată azatioprina (Imuran), după schema prezentată în tratamentul PR.

Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy. Pentru manifestările articulare ale acestui sindrom sînt indicate medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene, dintre care le preferăm pe cele cu un mai puternic efect antiinflamator : indometacin, la nevoie fenilbutazonă.

Tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene trebuie să fie perseverent și energic, pentru a pune capăt cît mai repede puseurilor inflamatorii caracteristice bolii.

Avînd în vedere rolul factorului infecțios în producerea bolii (în ultimii ani pare a fi demonstrată existența unei infecții cu Chlamidii), unii reumatologi recomandă utilizarea antibioticelor, în cure de 10—14 zile, mai ales la bolnavii care prezintă concomitent și o uretrită.

Corticoterapia locală se adresează atît manifestărilor oculare (aplicare subconjunctivală), cît și celor articulare ; în acest din urmă caz se folosesc triamcinolonul acetonid (Kenacort) sau betamethazona (Diprophos), produse retard, la intervale de 3—4 săptămîni.

Corticoterapia generală, pe perioade scurte de timp (dacă este posibil) și numai în doza de securitate, este indicată bolnavilor ce nu răspund la antiinflamatoriile nesteroidiene.

În cazurile mai severe, cu o evolutivitate mai marcată, s-au obținut unele rezultate cu azatioprină sau metotrexat.

Polimialgia reumatică. Polimialgia reumatică, descrisă de Forestier sub numele de pseudopoliartrită rizomelică, este o formă de reumatism inflamator cronic întîlnită cu o frecvență sporită în ultimii ani.

Polimialgia reumatică este o boală ce generează suferințe deosebit de supărătoare, datorită durerilor articulare și impotenței funcționale, dar care poate avea și o anumită gravitate, datorită arteritei gigantocelulare cu care este deseori asociată.

Tratamentul polimialgiei reumatice este diferit, după cum coexistă sau nu arterita.

În polimialgia reumatică fără arterită, în formele ușoare și medii, se poate încerca și, uneori, se pot obține rezultate mulțumitoare cu antiinflamatorii nesteroidiene. O proporție însemnată de bolnavi nu răspund însă la acestea, făcînd necesare corticoterapia, care, chiar cu doze mici de hormoni glucocorticoizi, determină un răspuns spectaculos. În lipsa arteritei, hormonii glucocorticoizi se administrează în doză de 15—20 mg de prednison ca tratament de atac și 7,5—10 mg ca tratament de întreținere. Tratamentul de întreținere trebuie efectuat timp de cîteva luni ; prin scăderea treptată a dozei cu cîte 1 mg la 2 săptămîni, trebuie să încercăm sevrajul cortizonic ; deseori, acest lucru nu este posibil, revenirea durerilor articulare obligîndu-ne să creștem din nou doza de hormoni glucocorticoizi. Bineînțeles, după o nouă perioadă, se poate încerca iarăși oprirea tratamentului. În cazul multor bolnavi, aceasta nu se poate face decît după 1—2 ani(durata medie a bolii), în cadrul evoluției sale spontane.

În polimialgia reumatică cu arterită, avînd în vedere riscul apariției unor leziuni grave, determinate de diversele localizări ale arteritei (spre exemplu, pierderea vederii, generată de arterita oftalmică), aplicăm corticoterapia cu doze mai mari și anume 45—60 mg/zi de prednison ca tratament de atac, cu scăderea progresivă a dozei zilnice; și, în acest caz, durata tratamentului este relativ lungă, de mai multe luni sau chiar 1—2 ani.

Recent, s-au comunicat rezultate favorabile prin aplicarea corticoterapiei masive, așa-numita *pulse therapy*, în cadrul căreia se administrează într-o singură zi, în perfuzie intravenoasă, o foarte mare doză de metilprednisolon (aproximativ 1 g). Deși experiența este încă mică, se pare că rezultatele favorabile sînt precumpănitoare, în comparație cu efectele secundare (hipertensiune arterială, infecții etc.) (16).

În unele forme severe de polimialgie reumatică, ce răspund insuficient la doze relativ mari de hormoni glucocorticoizi sau în cazul unor bolnavi ce prezintă contraindicații pentru corticoterapie, s-au încercat unele medicamente din cadrul tratamentului de fond, prezentate mai înainte pe larg, și anume: antimalarice de sinteză, săruri de aur, 6-mercaptopurină, azatioprină, ciclofosfamidă și dapson.

În general, se apreciază că nici unul dintre aceste mijloace terapeutice nu poate fi reținut astăzi ca o alternativă eficace la hormonii glucocorticoizi.

* * *

În încheierea referatului nostru, trebuie să arătăm că, deși în tratamentul de fond al reumatismelor inflamatorii cronice s-au realizat numeroase progrese, se impune totuși continuarea eforturilor pentru descoperirea unor noi substanțe cu o mai bună toleranță și înaltă eficiență.

Bibliografie

1. ALCALAY M., ALCALAY D., REBOUX J. F., DEVRIES M., BONTOUX D. — *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 22, 1959—1960.
2. ALCALAY M., ALCALAY D., VINCENT F., ZIEGLER J. E., BONTOUX D. — Etude des antigènes de groupe HLA-DR dans la polyarthrite rhumatoide, XVe Congrès International de rhumatologie, Paris, 1981, Résumés, Expansion Scientifique Française.
3. ALCALAY M., VINCENT F., ALCALAY D. — *Rhumatologie*, 1981, 33, 343.
4. BARDIN TH., DRYLL A., DEBEYRE N., RYCKEWAERT A. — HLA-system and gold side effects in rheumatoid arthritis. XVe Congrès International de Rhumatologie, Paris, 1981, Résumés, Expansion Scientifique Française.
5. BIANCHI G., CIMMINO M. A., ROVETTA G., BIANCHI V. — Disease behaviour in forty rheumatoid patients treated with oral gold, Xth European Congress of Rheumatology, Moscova, 1983, Abstracts, p. 194.
6. CAMUS J. P., PRIER A. — *Méd. et Hyg.*, 1982, 40, 2 437.

Scanned with OKEN Scanner

7. CERVINI C. — *Clin. Ter.*, 1983, *109*, 367.
8. CERVINI C., GRASSI W., PAOLINELLI E., PAURI A. — Terapia reumatologica, S.E.U., Roma, 1983.
9. CIOBANU V. — Le traitement immunodepresseur de la polyarthrite rhumatoïde, IVe Congrès Latin de Rhumatologie, Liège, Ed. Masson et Cie, Paris, 1980, p. 330.
10. CIOBANU V., BOLOȘIU H. — Poliartrita reumatoidă, Edit. Academiei R.S.R., București, 1983.
11. CURREY J. L. F., HARRIS J., MASON R. M., WOODLAND J., BEVERIDGE T., ROBERTS C. J., VERE D. W., DIXON A. ST. J., DAVIS J., OWEN-SMITH B. — *Brit. J. Med.*, 1974, 3, 763.
12. DECKER J. L. — Consideration of disease-modifying antirheumatic drugs, în : "Controversies in the clinical evaluation of analgesis-antiinflammatory antirheumatic drugs", Paulus H. E. și colab. (sub red.), Schattauer Verlag, Stuttgart, 1980.
13. DEQUECKER J., VERDICKT W., VAN WANGHE P. — A systematic study of HLA-D antigens and drug toxicity in rheumatoid arthritis, Al X-lea Congres European de Reumatologie, Moscova, 1983, p. 195.
14. DOURY P. — *Méd. et Hyg.*, 1962, 40, 2 458.
15. FRANCHIMONT P., ȘUȚEANU ȘT. — *Arthritis Rheum.*, 1969, 12, 483.
16. GASPARINI M. — *Clin. Ter.*, 1984, 110, 55.
17. HART F. D. — *Drugs*, 1976, *11*, 451.
18. HUSKISSON E. C. — Penicillamine and drugs with a specific action in rheumatoid arthritis. Antiinflammatory drugs, în : "Handbook of experimental pharmacology", Vane J. R., Ferreira S. H. (sub red.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1980.
19. KELLY C., GRIFFITH J. D. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1981, *40*, 630.
20. KOO E., GITAI K., TANKA D., BALOGH Z. — Changes of lysosomal and mitochondrial enzyme activities in synovial fluids, in vivo and in vitro effect of Tauredon, Al X-lea Congres European de Reumatologie, Moscova, 1983, p. 193.
21. LIPSKY P. E. — *Arthr. Rheum.*, 1976, 19, 808.
22. MATHIES H. — *Triangle*, 1980, *20*, 1/2, 29.
23. MATOSO L. — *Méd. et Hyg.*, 1984, 42, 85.
24. MATOSO L. — *Méd. et Hyg.*, 1985, 43, 57.
25. McCONKEY B., AMOS R. S. — *Brit. Med.*, 1980, 1, 442.
26. MENKES J. C., JOB CH., BUNEAUX F., DELBARRE F. — *Rev. Rhum.*, 1981, *48*, 223.
27. MÉRY C., AMOR B. — *Méd. et Hyg.*, 1982, 40, 2 441.
28. METZ A. S. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1981, *65*, 713.
29. MEYER W. — Clinical observation of gold therapy in rheumatoid arthritis, în : "Rheumatoid arthritis", Müller W., Harwerth H. G., Fehr K. (sub red.), Academic Press, Londra-New York, 1971.
30. MIELANTS H., VEYS E. M. — Thymopoietic pentapeptide in the treatment of rheumatoid arthritis, Al X-lea Congres de Reumatologie, Moscova, 1983, Abstr., p. 199.
31. MUIRDEN K. D. — *Rev. Rhumatisme (Paris)*, Suppl., 1982, p. 2.
32. MUIRDEN K. D. — *Int. Med.*, 1983, 3, 4.
33. NATVIG B. J., MELLBYE J. — *Triangle*, 1980, *20*, 1/2, 3.
34. PASERO G., CIOMPI M. L. — *Arthr. Rheum.*, 1982, *24*, 803.
35. PAULUS H. E. — What can we expect from drug therapy (Classification and properties). Symposium Santa Barbara, S.U.A., 1980, Schattauer Verlag. Stuttgart, 1980.
36. PERSELLIN R. H., ZIFF M. — *Arthr. Rheum.*, 1966, 2, *9*, 57.
37. RICKEWAERT A. — *Méd. et Hyg.*, 1982, 40, 2 431.
38. SANY J., CLOT J., BONNEAU M., ANDARY M. — *Arthr. Rheum.*, 1982, *25*, 17.
39. SIMKIN P. A. — *Lancet*, 1976, 2, 593.
40. SMITH H. J. H., FORD-HUTCHINSON A. W. — Anti-inflammatory agents of animal origin. Anti-inflammatory drugs, în : "Handbook of experimental pharmacology", Vane J. R., Ferreira S. H. (sub red.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1980.

Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi etiopatogenice în colagenozele majore

A. GEAVLETE

Generalităţi. În ciuda unor neclarităţi, termenul de colagenoză sau boală de colagan a fost acceptat de majoritatea autorilor. Colagenozele comportă o definiţie anatomopatologică, cu degenerescenţa substanţei intercelulare sau substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv. Degenerescenţa fibrinoidă se întîlneşte în grade variabile, putînd duce la necroza fibrinoidă. Trebuie însă ştiut că această definiţie histologică este departe de a cuprinde ansamblul manifestărilor acestor maladii.

Termenul de colagenoză majoră înglobează lupusul eritematos diseminat (LED), sclerodermia sistemică, dermatopolimiozita, poliarterita nodoasă, sindromul Sjögren şi sindromul Sharp sau colagenoza mixtă. În ultimii ani, majoritatea cercetătorilor adaugă la aceste boli şi poliartrita reumatoidă. Aceste afecţiuni sînt şi cele mai frecvente în cadrul colagenozelor în general.

Din punct de vedere biologic, sindromul inflamator, adesea foarte important, se regăseşte în grade diferite în toate aceste boli, dar cel mai susceptibil semn. din punct de vedere etiopatogenic, sînt dezordinile imunologice, cu o specificitate discutabilă. Deoarece autoimunitatea joacă un rol patogenic dominant, bolile de colagen mai sînt denumite şi boli autoimune. Aşa cum se cunoaşte, autoimunitatea reprezintă pierderea de către organism a toleranţei imunologice (defect de recunoaştere şi toleranţă a autoantigenelor). Autoimunitatea rezultă din reacţia imună a limfocitelor imunocompetente T şi B, cu antigenele proprii ale organismului. În general, există 3 căi de acces la autoimunitate prin ruperea toleranţei imunitare :

— depresia limfocitului T supresor ;

— hiperactivarea policlonală a limfocitului B ;

— obţinerea unor forme imunologice ale autoantigenului.

Mac Kay conturează ca necesare următoarele elemente caracteristice bolilor autoimune :

a) eteroagresiunea — etapă necesară premergătoare autoagresiunii ;

b) dezvoltarea clonei ascunse, cu proliferare limfoplasmocitară ;

c) hiper-gamma-globulinemie, ca element specific celular imunologic competent ;

d) autoanticorpii serici ;

e) depuneri interstiţiale de globuline denaturate ;

f) acţiune favorabilă a glucocorticoizilor ;

g) asocierea unor manifestări imunitare eterogene, ca elemente accesorii. Ceea ce creează probleme este incidenţa cazurilor familiale, precum şi formele de graniţă sau de asociere în aceste boli.

Leziunile vasculare domină tabloul clinic.

Amprenta imunopatologică este susţinută în colagenoze mai ales prin intermediul experimentului pe şoareci N.Z.B. În LED, aceste dezordini imunologice majore care stau la originea bolii, au fost confirmate. De altfel, aşa cum am mai spus, ele se întîlnesc şi la celelalte boli de colagen. Aceste dezordini au ele valoare sau sînt responsabile de apariţia leziunilor viscerale ? Nu există un răspuns precis la ora actuală. Ipotezele au fost demonstrate în unele colagenoze : rolul antigenului Australia în poliarterita nodoasă, oncornavirus în lupus, picornavirus în polimiozită etc.

După Godeau, schema etiopatogenică în bolile de colagen ar fi cea prezentată în figura 42.

În scopul unei mai bune înţelegeri, vom prezenta cîteva generalităţi etiopatogenice pentru fiecare boală din grupul colagenozelor majore.

Lupusul eritematos diseminat (LED) sau boala lupică

Lupusul eritematos diseminat, afecţiune inflamatorie, ocupă un loc privilegiat printre bolile de colagen, deoarece diagnosticul se pune pe criterii clinice şi biologice relativ specifice. Boala afectează cu predominanţă sexul feminin (85—90%), prezentînd perioade de exacerbări şi remisiuni. În LED întîlnim multe dezordini imunologice şi mai ales anticorpii antinucleari.

Tabloul clinic al bolii este produs de un singur mecanism — inflamaţie de cauză imună. Boala lupică poate fi considerată drept rezultatul unei anomalii imunologice, pe un teren cu predispoziţie genetică şi, probabil, cu o infecţie virotică. Deşi procesul inflamator ar putea rezulta din distrugerea ţesutului conjunctiv şi vaselor sanguine, nu există încă dovezi că primele semne de boală s-ar produce la acest nivel. Cea mai importantă trăsătură a acestei boli este formarea a 15 sau mai multe feluri de autoanticorpi, unii dintre aceştia fiind fără îndoială de o mare importanţă în patogenia leziunilor tisulare. Această boală a suscitat un mare interes în rîndul cercetătorilor, din cauza implicaţiilor sale imunologice. Deşi s-au obţinut importante rezultate în modul de înţelegere a mecanismului de producere, în identificarea precoce, cauza fundamentală în declanşarea ei este necunoscută.

Studiul fiziopatologiei bolii lupice ne dă posibilitatea de a distinge factorii etiologici pe de o parte, şi mecanismele intermediare care dau leziuni anatomice, pe de altă parte.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru fiecare factor etiologic presupus vor trebui obținute date experimentale la animale de laborator (șoareci sau cîini) și unele date culese din experiența clinică.

Mecanismele intermediare se bazează pe prezența autoanticorpilor, a complexelor imune antigen-anticorp și poate pe reacțiile imune de hipersensibilitate întîrziată.

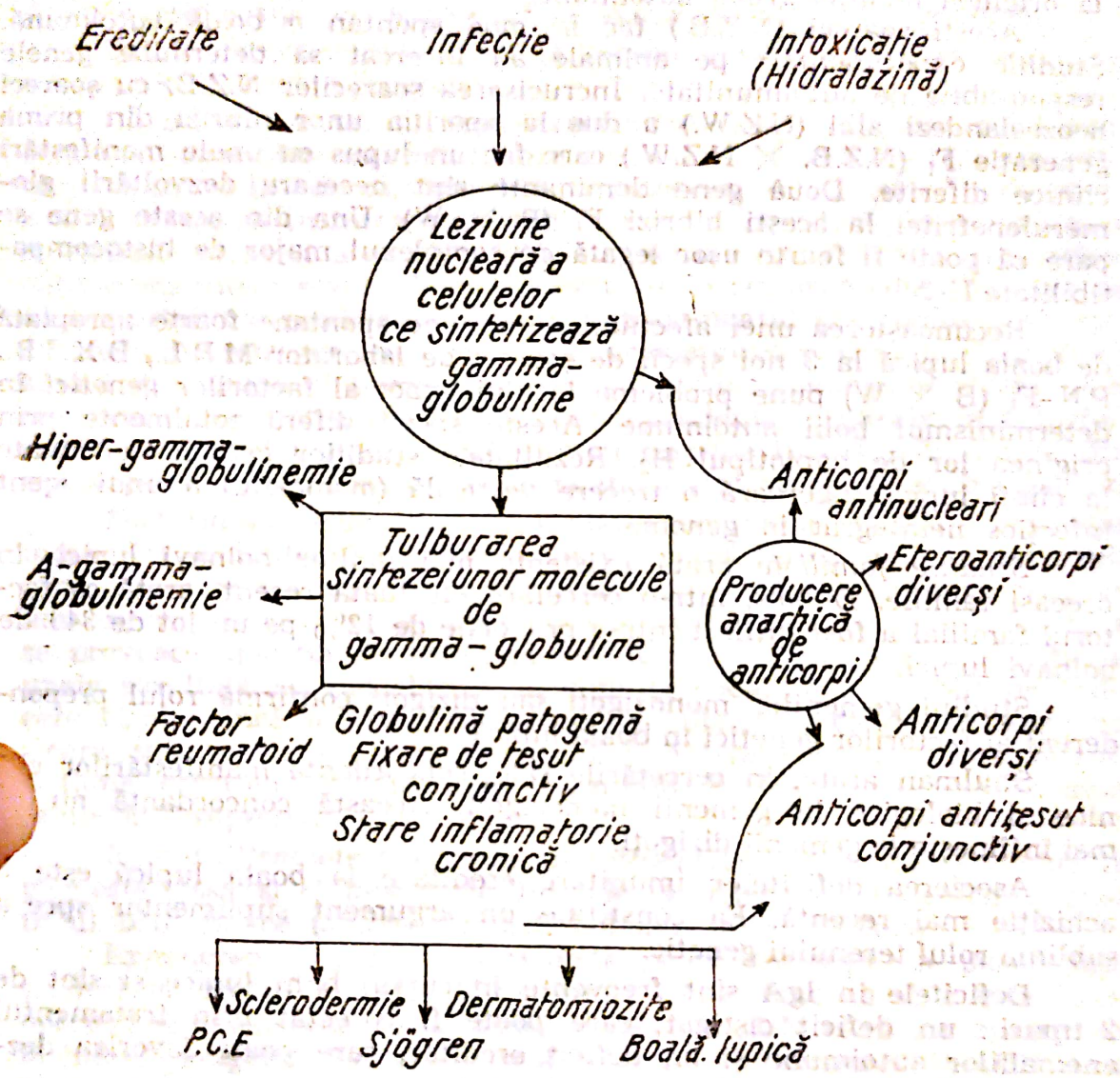


Fig. 42. — Patogenia comună a unor colagenoze.

Boala lupică este o afecțiune autoimună, a cărei origine rămîne încă de discutat. Numeroși factori genetici, endocrini și imunologici contribuie la declanșarea și întreținerea ei.

Cunoștințele actuale sînt în mare parte atribuite descoperirii modelelor animale (șoareci negri neozeelandezi : N.Z.B.).

Primele date experimentale au constat în cercetarea la animal a echivalentului lezional din boala umană. Lucrările cele mai recente au încercat prin procedee genetice imunologice sau virologice, să confirme această ipoteză.

Etiologie. Unele studii epidemiologice arată predominanța crescută a bolii lupice la subiecții de rasă neagră în raport cu cei de rasă albă.

Aceste diferențe sînt atribuite nu numai condițiilor socio-economice, ci și patrimoniului genetic.

Factorii genetici. Studii experimentale pe șoarecii cu producție spontană de anticorpi ilustrează importanța factorului ereditar, ce stă la originea manifestărilor autoimune.

Acești șoareci (N.Z.B) fac în mod spontan o boală autoimună. Studiile experimentale pe animale au încercat să determine genele responsabile de autoimunitate. Încrucișarea șoarecilor N.Z.B. cu șoareci neozeelandezi albi (N.Z.W.) a dus la apariția unor hibrizi din prima generație F_1 (N.Z.B. $\times$ N.Z.W.) care fac un lupus cu unele manifestări clinice diferite. Două gene dominante sînt necesare dezvoltării glomerulonefritei la acești hibrizi F_1 (B $\times$ W). Una din aceste gene se pare că poate fi foarte ușor legată de complexul major de histocompatibilitate H-2.

Recunoașterea unei afecțiuni autoimune spontane foarte apropiată de boala lupică la 3 noi specii de șoareci de laborator M.R.L., B.X.S.B., P.N.-F_1 (B $\times$ W) pune problema locului exact al factorilor genetici în determinismul bolii autoimune. Aceste specii diferă totalmente prin originea lor de haplotipul H_2. Rezultatele studiilor genetice efectuate la cîinii lupici sugerează o trecere verticală (mamă-fiu) a unui agent infecțios neintegrat în genom.

Studiile familiale arată existența mai multor bolnavi lupici în aceeași familie. Dubois, într-o cercetare efectuată recent, arată că factorul familial a fost întîlnit într-o proporție de 12% pe un lot de 340 de bolnavi lupici.

Studiul gemenilor monozigoți sau dizigoți confirmă rolul preponderent al factorilor genetici în boala lupică.

Shulman arată, în cercetările sale, concordanța manifestărilor clinice și biologice la gemenii monozigoți. Această concordanță nu se mai întîlnește la gemenii dizigoți.

Asocierea deficitelor imunitare ereditare la boala lupică este o achiziție mai recentă. Ea constituie un argument suplimentar spre a sublinia rolul terenului genetic.

Deficitele în IgA sînt frecvente în cursul bolii lupice și sînt de 2 tipuri : un deficit cîștigat, care poate fi corectat prin tratamentul anomaliilor autoimune și un deficit ereditar, care poate favoriza dezvoltarea bolii lupice.

Deficitele ereditare ale complementului se asociază în mod frecvent bolii lupice. Această asociere se referă la deficiențele complementului C_{1r} C_{1s} C_2, C_4, C_3, C_7, C_8, C_1 inhibitor.

În 1978, Agnelo comunică un studiu pe 38 de cazuri de lupus asociat cu un deficit homozigot în C_2. Un sindrom lupic este găsit la 3,7% deficienți homozigoți și 6% cazuri deficienți heterozigoți.

Prin analogie cu ceea ce s-a putut demonstra la șoareci, genele ce controlează răspunsul imun vor fi duse de cromozomul 6 la cel mai apropiat complex HLA. Haplotipul A_{10} (A w 25) — B_{18} este prezent la 23/21 subiecți care au un deficit tn C_2. Acest haplotip se găsește

Scanned with OKEN Scanner

la populația generală într-o proporție de 1,3%. Rezultă că există un mare dezechilibru de legătură între deficitul de C_2 și haplotipul A_{10}—B_{18}.

Studiile grupelor HLA în populația lupică fără deficit ereditar în complement au dat rezultate contradictorii.

Factorii endocrini. Boala lupică afectează sexul feminin într-o proporție de 85% cu o preponderență a grupei de vîrstă 20—35 ani. Aceasta este grupa cu o perioadă maximă de activitate genitală.

Datele experimentale arată că lupusul murin evoluează foarte sever în special la sexul feminin.

De asemenea, tot în mod experimental, s-a constatat rolul protector al hormonilor masculini, care au rolul de a înrîrzia trecerea anticorpilor anti-ADN de tip IgM 19S, nepatogeni, în tip IgG 7S, patogeni. Astfel, castrarea înaintea pubertății a masculilor F1 (B × W) aduce o mortalitate prematură de 60% (din lotul de masculi castrați), prin nefropatie glomerulară severă. Femelele castrate în același stadiu prepuber nu au o mortalitate modificată. În sfîrșit, tratamentul prin nafoxidină, medicament antiestrogen, augmentează supraviețuirea șoarecilor F1 (B × W). Modul de acțiune al hormonilor sexuali rămîne ipotetic. Probabil că ei modulează activitatea celulelor imunodependente implicate în transformarea răspunsului umoral IgM într-un răspuns IgG. După cum se știe, anticorpii de tip IgG fixează complementul și sînt patogeni pentru țesuturi.

Factorul medicamentos. Majoritatea bolnavilor care fac un lupus indus sînt acetilatori lenți. Lupicii induși după hidralazină au alela DR_4, spre deosebire de lupicii spontani care au alela DR_3. Datele rezultate din experimentarea pe animale nu sînt suficiente. Este foarte greu să se provoace apariția de anticorpi antinucleari, chiar dacă s-au obținut unele rezultate cu hidralazină la cîini și cobai. Mecanismul de inducere rămîne încă obscur : eliberarea sau denaturarea de antigene nucleare sub influența medicamentului ? Activarea unui virus latent ? Acțiune centrală : modificarea sistemului limfoid, mai ales depresia celulelor T supresive ?

Razele ultraviolete. Caracterul fotosensibil al erupției cutanate lupice este clasic și el face parte din cele 14 criterii ARA pentru diagnostitcul bolii lupice (32,7% din 520 bolnavi ai lui Dubois).

Expunerea la razele ultraviolete poate declanșa un puseu lupic și deci ar trebui evitată. Mecanismul de acțiune al UV este necunoscut ; se presupune că ar putea denatura ADN celulelor epidermice, făcîndu-l antigenic. Pentru a explica această imuniate anti-ADN denaturată, s-a presupus că există o predispoziție genetică. Astfel, un deficit de endonucleoză nucleară împiedică refacerea ADN denaturat de ultraviolete.

Virusurile. Descoperirea unui virus capabil de a induce la animal o glomerulonefrită cu complexe imune sau cu anticorpi antinucleari a constituit factorul esențial al cercetărilor privind etiologia bolii lupice. Unele cercetări au arătat depozite granulare de anticorpi și de antigene virale în cursul bolii vizonilor, a coriomeningitei limfocitare cronice a șoarecelui și a infecției cu virusul dehidrogenazei lactice. Infecția simultană a șoarecelui neozeelandez cu virusul coriomeningitei limfocitare (virus cu ARN) și cu virusul poliom (virus cu ADN) duce

la o glomerulonefrită mai precoce și la un lupus sever. Imunoglobulinele extrase din glomeruli au o mare acțiune antipoliom și anticoriomeningită limfocitară cronică.

Virusurile de tip C cu ARN și modele experimentale. Virusurile tip C cu ARN posedă un genom care codifică 6 sau 7 proteine, din care numai 3 sînt luate în considerație. Se vorbește astfel de virus endogen (integrat în genom). O celulă infectată de un virus endogen reprezintă, în general, la suprafața membranei sale un antigen tip gp70 susceptibil de a produce o autoimunitate. În funcție de celulele capabile de a fi infectate și de a produce particule virale, se disting 2 clase de retrovirusuri endogene de tip C: 1. Virusul ecotrop, virus capabil de a infecta și de a se replica în mod eficace în celulele propriei sale gazde. Este vorba în mod obișnuit de un virus oncogen sau leucemogen. 2. Virusul xenotrop este un virus care infectează și este capabil de a se replica în mod eficace în celulele unui animal de o specie diferită de gazdă inițială.

Virusurile și boala lupică umană. Responsabilitatea unui virus în patogenia bolii autoimune la șoarecii N.Z.B. și F1 (B × W) a fost cercetată și în presupusa etiologie virală a bolii umane, cu rezultate puțin concludente. Argumentele aduse sînt inegale ca valoare: unele, indirecte, fac apel la anchetele epidemiologice și la serologia virală convențională; altele, mai convingătoare, folosesc studiile morfopatologice (microscopie electronică), imunologie (seruri imune antiproteină virală), genetice (hibridarea ADN) și, în sfîrșit, virologice propriu-zise.

Date epidemiologice. Ele subliniază frecvența formelor familiale ale bolii lupice, însă sînt unele situații care nu arată un determinism pur genetic: astfel, gemenii homozigoți nu sînt totdeauna contaminați de boala lupică; o microepidemie de lupus a fost comunicată într-o colectivitate din Nevada; unele observații arată că la unele familii lupice, cîinii din jur au perturbări de tip lupic. Stăpînii de cîini lupici prezintă unele anomalii de tip lupic.

Studiile efectuate privind frecvența autoanticorpilor familiilor bolnavilor lupici au arătat prezența de anticorpi antinucleari, anti-ARN cu elice dublă și antilimfocite. S-a mai făcut constatarea și la cadrele din laborator care manipulează seruri de lupici. Acești subiecți prezintă anticorpi antinucleari și anti-ADN denaturat, spre deosebire de restul personalului de laborator.

Patogenie. Mecanisme intermediare. Mecanismele imunologice ocupă un loc preponderent în determinismul lezional al bolii lupice.

După clasificarea lui Gell și Coombs, două tipuri de reacții stau la originea celor mai multe leziuni lupice: 1) reacția de tip II sau citotoxică, dependentă de complement. Anticorpii sînt în cea mai mare parte autoanticorpi antieritrocitari, antilimfocitari, antiplachetari — toți responsabili de citopenie autoimună; b) reacția de tip III este reprezentată de complexele imune, responsabile de glomerulonefrite, de depozite cutanate la joncțiunea dermoepidermică și de leziuni viscerale prin vascularite. Cea mai mare parte din aceste complexe imune sînt constituite din autoanticorpi dirijați împotriva autoantigenelor de membrană limfocitară (autoanticorpi antilimfocite), IgG (anti-IgG) (factori reumatoizi).

Scanned with OKEN Scanner

Reacțiile de tip IV nu joacă decît un rol secundar. Astfel boala lupică apare ca o boală autoimună sau ca boală a complexelor imune. Alături de fenomenele de autoimunitate, se întîlnesc și modificări profunde ale *status*-ului imunitar. Există, în mod simultan, alterări ale imunității celulare și o hiperfuncționalitate a imunității umorale.

Boala lupică este o boală autoimună. Boala lupică se însoțește de o mare varietate de anticorpi dirijați contra antigenelor gazdei. Anticorpii antinucleari constituie stigmatul esențial al autoimunității lupice. Or, acizii nucleici sînt foarte ușor imunogeni. Trebuie recurs la tehnici artificiale și la o denaturare parțială spre a obține la animal producția de autoanticorpi dirijați în mod obișnuit împotriva ADN denaturați.

Această putere antigenică ușoară, dacă se adaugă la faptul că producția de autoanticorpi nu este limitată numai la acizii nucleici, ne obligă să invocăm la originea acestor fenomene o tulburare de reglare în recunoaștere.

În tabelul 59 prezentăm principalii autoanticorpi serici descriși în boala lupică.

TABELUL 59

Principalii autoanticorpi serici descriși în boala lupică (după Kahn și Peltier)

Anticorpi dirijați împotriva constituenților nucleari
ADN — nativ
ADN — denaturat
Nucleoproteine solubile și insolubile
Antigen Sm
Ribonucleoproteina (RNP)
Antigene proteice : SS—B, SS—A, M.A., PCNA, M.U.
Histone
Anticorpi dirijați împotriva constituenților citoplasmatici
Ribozomi
Glicoproteină citoplasmatică (Ra)
Ribonucleoproteine citoplasmice (La)
Lizozomi
Mitocondrii
Anticorpi dirijați împotriva unor factori ai coagulării
Anticorpi dirijați împotriva unor antigene lipidice (false reacții B—W pozitive)
Anticorpi dirijați contra diverselor celule
Globule roșii (test Coombs)
Plachete
Limfocite : T, B
Celule nervoase
Anticorpi anti IgG : factori reumatoizi
Anticorpi dirijați contra ARN
ARN cu dublă elice (virus ?)
ARN cu simplă elice (ARN de transfer, ARN mesager ?)
Hibrid ADN—ARN
ARN sintetici : poli A și poli U
Anticorpi antivirus endogen de tip C : gp 70, p 30
Anticorpi antiidiotip

Toți acești autoanticorpi nu sînt prezenți în mod simultan. Dacă anticorpii anti-ADN sînt cei mai specifici și probabil cei mai nocivi, absența lor este frecventă, chiar în cursul formelor severe, ceea ce implică intervenția altor sisteme de anticorpi, tot așa de toxici. Toate clasele și subclasele de imunoglobuline sînt reprezentate prin IgG, IgM,

Scanned with OKEN Scanner

IgA, IgD, IgE, dar în mod deosebit IgG și IgG_3 sînt două subclase care fixează complementul și sînt deci în mod deosebit patogene.

Dacă unele categorii de autoanticorpi sînt direct responsabile de manifestări clinice (anemia hemolitică, purpura trombopenică, imunologică, limfopenia prin acțiunea ctotoxică-hipersensibilitate de tip II), cea mai mare parte din anticorpii antinucleari nu au o acțiune patogenă directă.

Cu excepția anticorpilor anti-RNP, anticorpii antinucleari par incapabili *in vivo* de a pătrunde în celule. De altfel, se știe că celula Hargraves nu se observă spontan *in vivo* în afara seroaselor și necesită manopere de fragilizare. Toxicitatea anticorpilor antinucleari este, deci, indirectă.

Boala lupică este o boală a complexelor imune. Numeroase argumente ne permit a afirma că leziunile tisulare sînt rezultatul unei patologii a complexelor imune. Reamintim similitudinea care există cu leziunile bolii serice experimentale acute sau cronice. Astfel, glomerulonefrita lupică rezultă din depozitarea sau formarea *in situ* a complexelor imune. Studii de imunofluorescență și de microscopie electronică permit obiectivizarea depozitelor de imunoglobuline și de complement în mesangiom, subepitelial și intramembranos. Depozitele iau un aspect granular analog celor din boala serică, de unde conceptul de glomerulonefrită cu complexe imune.

În paralel cu variația anticorpilor anti-ADN, al căror titru pare să fie corelat cu evoluția bolii, se mai observă o scădere a complementului hemolitic total și a fracțiunilor sale. Formarea complexelor imune aduce după sine un consum de diferiți factori, care atestă augmentarea produșilor de degradare ai C și ai factorului B.

Dacă sistemul ADN-anti-ADN pare cel mai bine corelat cu activitatea bolii lupice, sînt și alte sisteme — probabil — implicate.

Mecanismul formării complexelor imune în cursul bolii lupice s-a confirmat în studiile prin imunofluorescență ; au fost puse în evidență depozite de imunoglobuline și de complement în piele la joncțiunea dermoepidermică, în plexurile coroide, pereții vaselor splenice, mușchii scheletici și uneori în plămîni, ficat, intestin, peritoneu.

Formarea complexelor imune antigen-anticorpi este un proces fiziologic, care nu duce în mod normal la leziuni tisulare.

Sistemul reticuloendotelial este capabil de a epura complexele formate. În caz de saturație a sistemului, complexele se pot acumula. Nu toate complexele imune sînt patogene. Pentru a deveni patogene intervin factorii următori : a) mărimea complexelor : complexele mari și mijlocii sînt cele mai patogene ; b) raportul antigen-anticorp : complexele formate cu exces de antigen sînt solubile, pot persista mult timp în circulație și devin agresive ; c) caracterul precipitant sau nu al anticorpilor ; d) aviditatea anticorpilor pentru antigen și, mai ales, ADN. Winfield și colab. arată caracterul mai nefrotoxic al complexelor de anticorpi anti-ADN nativ ; e) pH izoelectric al anticorpilor.

Activarea complementului prin complexele imune depuse duce la eliberarea de mediatori chemotactici pentru polinuclearele neutrofile, care, la rîndul lor, eliberează enzime lizozomale, generatoare de leziuni. Aceste mecanisme au două tipuri de consecințe : a) imediate — cu

Scanned with OKEN Scanner

agresiunea endotelială, augmentînd permeabilitatea capilară, leucodiapedeză, edemul, necroza fibrinoidă și anomalii intravasculare (activarea coagulării) și b) tardive — cu fenomene de reparație a țesutului conjunctiv prin proliferare de fibroblaste și de neocapilare, lăsînd o cicatrice fibroasă, definitivă.

Imunitatea celulară specifică față de antigenii nucleari. Hipersensibilitatea de tip IV. Succesul concepțiilor patogenice avînd la bază complexele imune a determinat pe imunologi să treacă pe al doilea plan existența unei participări a imunității mediate celular în leziunile tisulare ale bolii lupice.

Explorarea hipersensibilității întîrziate față de antigenele nucleare rămîne dificilă, dar diversele rezultate publicate par să probeze existența unei participări celulare la fenomenele de autoimunitate : intradermoreacții pozitive cu extracte limfocitare omologe sau autologe sau cu un preparat purificat de ADN nativ de timus sau ADN denaturat ; nucleoproteina C și nucleohistona.

Diferitele teste *in vitro* de explorare a imunității celulare față de ADN sînt adesea pozitive : testul de transformare limfoblastică în prezența ADN ; testul de inhibiție a migrării macrofagelor în prezența supraviețuirii limfocitelor lupice incubate cu ADN sau nucleohistone.

În legătură cu hipersensibilitatea mediată celular, în care limfocitele T joacă un rol de celulă efectoare, un alt tip de reacție celulară mediată prin limfocitele K *(killer)* ar putea să participe la producerea leziunilor tisulare : este vorba de limfotoxicitatea anticorpilor dependenți. În acest tip de reacție, limfocitele nesensibilizate, purtătoare de receptotri de membrană pentru Fc din IgG, sînt capabile de a liza celula țintă sensibilizată de către anticorpii anti-ADN de tip IgG. O astfel de reacție este independentă de complement. Rolul patogen exact al limfotoxicității anticorpilor rămîne de stabilit.

Dezechilibrul imunologic. Originea vastului proces de autoimunitate care caracterizează boala lupică a fost atribuit pierderii mecanismelor fiziologice de control al producției de autoanticorpi. Diverse date experimentale au arătat că un număr de limfocite B eînt capabile de a fixa pe suprafața lor (prin intermediul imunoglobulinelor de membrană) ADN sau orice alt antigen. Această fixare este găsită la limfocitele B de șoareci autoimuni (N.Z.B. X N.Z.W.) F_1. Un rezultat identic a fost întîlnit și la om. La subiecții normali, această fixare nu dă loc la producție de autotnticorpi, căci fenomenele ce reglează acest lucru împiedică activarea celulelor B. Din contră, la șoarecii predispuși, la fel ca la lupici, deficitul procesului de regularizare ar permite activarea limfocitelor B.

La originea acestor manifestări se întîlnesc tulburări ale funcțiilor T reglatoare — *helper* (ajutător) și supresiv.

Imunitatea umorală. Există incontestabil anomalii ale imunității umorale cu o hiperproducție de anticorpi dirijați nu numai împotriva ADN și autoantigenelor, dar și împotriva celor mai multe antigene străine organismului. Reamintim frecvența titrurilor spontane ridicate de anticorpi antivirus. Răspunsurile umorale față de diversele vaccinuri, anatoxină tetanică, brucele, salmonele sînt augmentate sau deprimate mai mult în pentru IgM

Studiile efectuate cu privire la secreția de anticorpi de celulele izolate arată un nivel redus de secreție de IgM, după o prealabilă stimulare, în cursul bolii lupice. Această secreție poate fi restabilită după o incubație cu limfocite T normale, ceea ce arată un factor de reglare a eșalonului intercelular.

Printre autoanticorpii produși de limfocitele B, anticorpii antilimfocitari merită o mențiune specială. Au fost descriși în 1970 de Terasaki; ei ar putea juca un rol în depresia imunității mediate celular. Este vorba în primul rînd de limfocitotoxine, frecvente în serul bolnavilor de lupus (aproape 80%). S-au descris limfocitotoxine la rece de tip IgM, avînd un optim de acțiune între +4 sau +15°C și limfocitotoxine de tip IgG, cu un optim de acțiune la 37°C.

Pentru unii autori, există o corelație între evoluția clinică a lupusului și nivelul limfocitotoxinelor; ar exista chiar o corelație între acțiunea limfocitotoxică și limfopenie. Ținta acestor anticorpi antilimfocite ar fi în mod preferențial limfocitele T sau o subpopulație de limfocite T; acțiunile anticelule B au fost arătate mai mult pentru anticorpii IgM decît pentru IgG.

Totuși trebuie reținut faptul că în anticorpii antilimfocite nu trebuie să se vadă originea exclusivă a tulburărilor de imunitate celulară, deoarece astfel de anticorpi sînt găsiți foarte frecvent la membrii sănătoși ai familiilor lupice.

Imunitatea celulară. Studiul imunității mediate celular la om se lovește de dificultăți serioase. Dacă din majoritatea cercetătorilor rezultă un deficit de imunitate celulară, caracterul primitiv sau secundar al acțiunii inhibitorii a factorilor plasmatici nu este încă stabilit.

— *Diferite populații de limfocite T circulante.* Studiul receptorilor de membrană (rozete cu globule roșii de oaie) sau utilizarea unui imunoser anti-T fluorescent a arătat o diminuare a numărului relativ și adesea absolut al limfocitelor T. Se pare că există o corelație între nivelul limfocitelor T circulante și activitatea clinică a bolii lupice, cifrele arătînd fie o stare normală fie aproape normală, cînd semnele de evolutivitate dispar.

Studiile recente permit concepția împărțirii limfocitelor T în mai multe subpopulații. Punerea în evidență a receptorului Fc a IgG sau a IgM la suprafața limfocitelor T umane de către Moretta a permis să se observe o diminuare a limfocitelor TFcy în cursul puseurilor de boală lupică.

Limfocitele T purtătoare de acest receptor de membrană par dotate cu o acțiune supresivă. Această descoperire constituie un argument important în favoarea teoriei după care autoimunitatea în cursul lupusului ar rezulta din pierderea acțiunii T supresive. Fixarea complexelor imune de tip IgG pe receptorul Fc ar putea modula funcția T supresivă. Utilizarea anticorpilor monoclonali a permis să se arate că scăderea limfocitelor T se face în detrimentul limfocitelor T supresive. Celulele T precursoare a Ty numite Tar sînt în număr diminuat și incapabile de a genera *in vitro* acțiune supresivă.

— *Limfocitele non-T non-B.* Apropierea limfocitelor T de limfocitele non-T non-B și celule nule sau „K" *(killer)* sau „L" *(imunoglobulin*

Scanned with OKEN Scanner

labil) este mult cercetată de diferiţi autori. Aceste celule au un receptor pentru Fc al imunoglobulinelor şi pot fi numărate prin rozeta E.A. sau prin activitatea funcţională a limfocitotoxicităţii dependente de anticorpi. Numărul lor este, în mod obişnuit, crescut în cursul puseurilor lupice. Nu se ştie dacă toate celulele „nule" sînt implicate în limfocitotoxicitatea dependentă de anticorpi. Unele dintre ele ar putea fi limfocite T imature, neavînd exteriorizat receptorul pentru globule roşii de oaie, astfel că incubaţia celulelor „nule" cu timozină este sus-

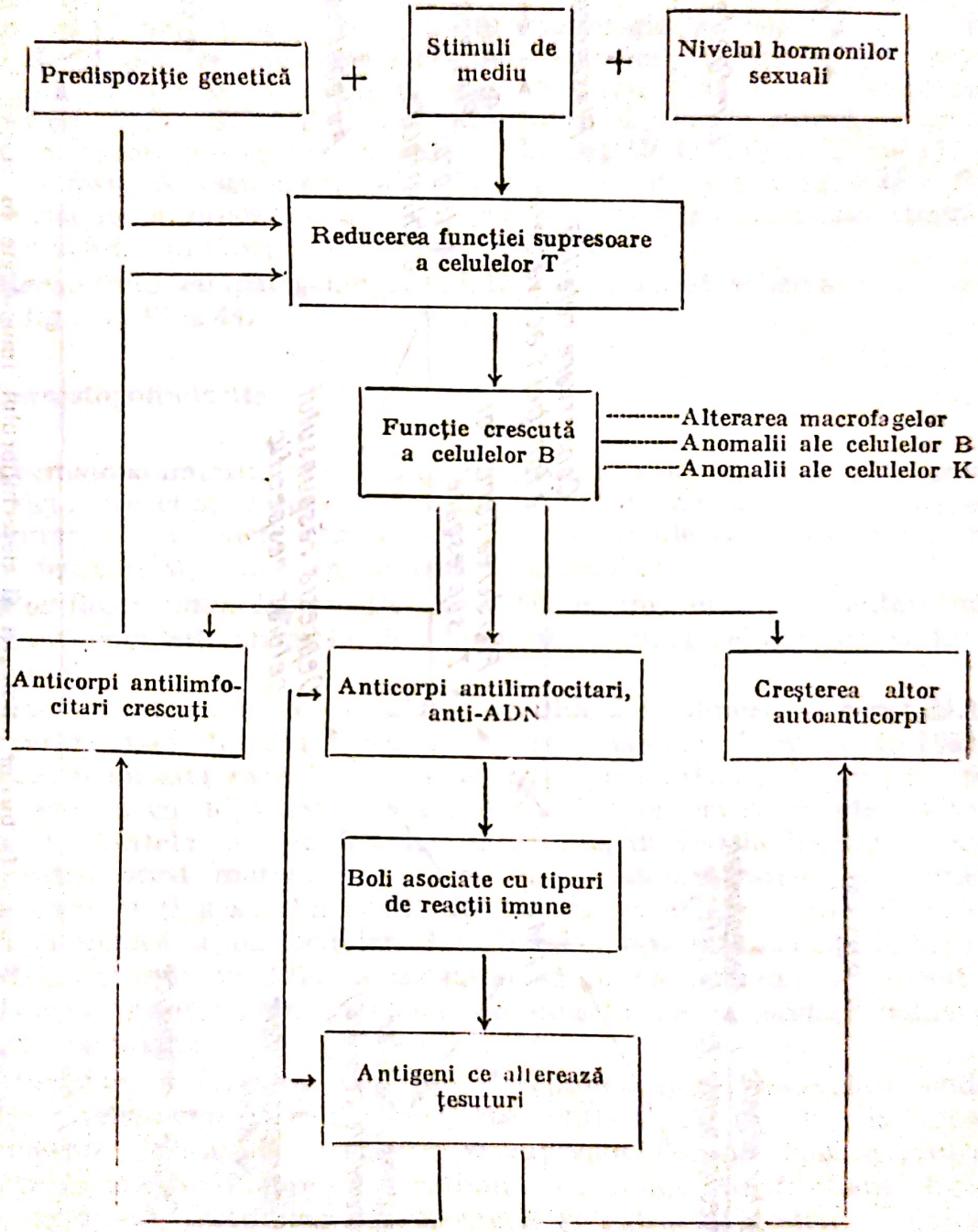


Fig. 43 [illegible] rarea schematică a interrelaţiilor genetice, hormonale şi ale factorilor [illegible] în producerea anomaliilor imunologice ce caracterizează boala lupică.

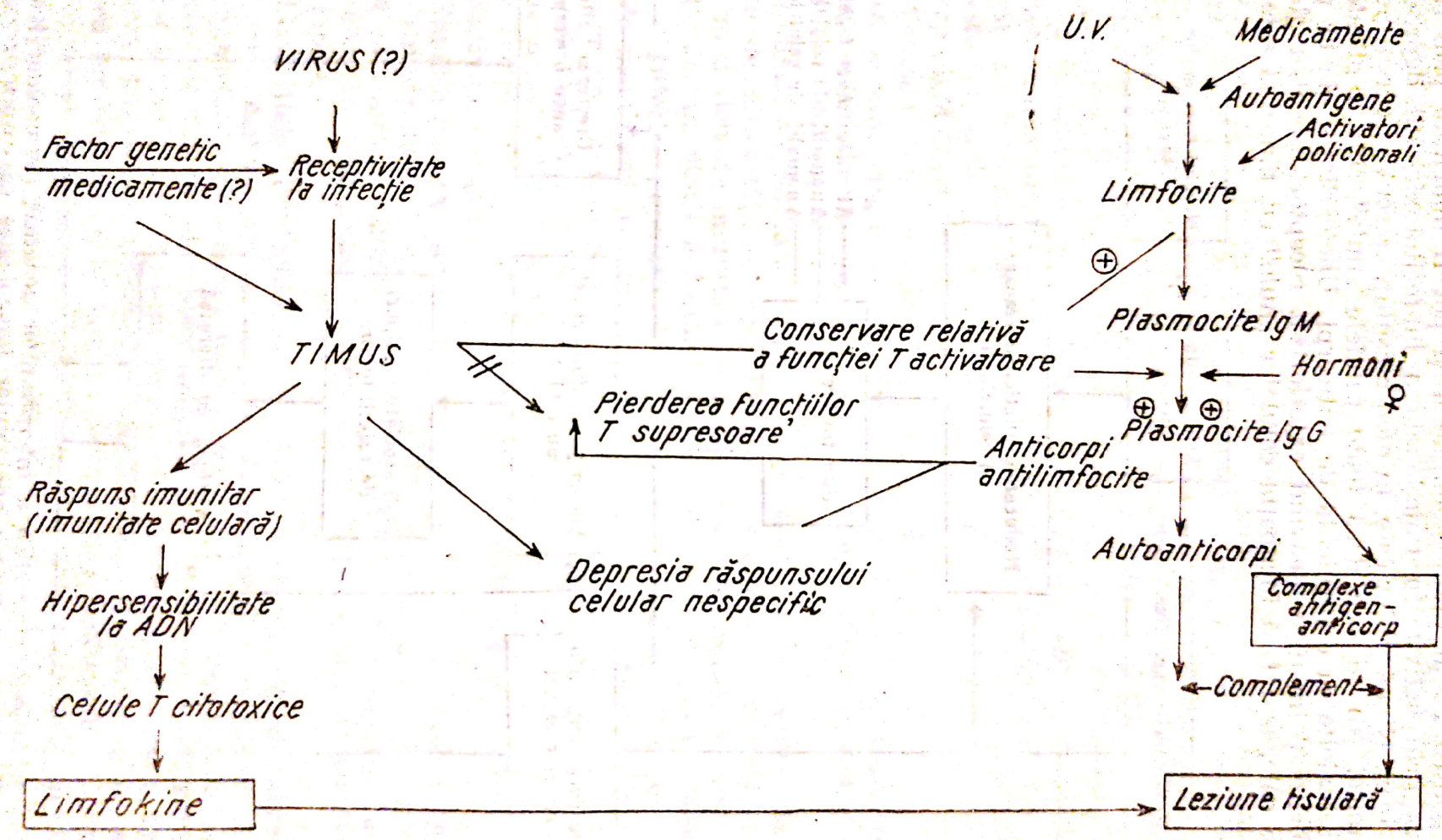


Fig 44. — Schema factorilor etiologici și dezechilibrului imunologic în cursul bolii lupice.

ceptibilă de a face să apară capacitatea de a forma rozete caracteristice celulelor T umane.

În sfîrșit, recent, a fost individualizat un alt tip de reacție limfocitară mixtă : reacția autologă, în care celulele B normale stimulează *in vitro* celulele T de la același individ. Un studiu asupra gemenilor cu adevărat discordanți pentru lupus a permis să se demonstreze că în acest tip de reacție limfocitele B ale bolnavului nu sînt stimulante, iar limfocitele T rămîn stimulante.

În concluzie, studiul *status*-ului imunologic al bolii lupice se lovește de numeroase dificultăți, deoarece multipli factori umorali sînt capabili să interfereze în testele utilizate. S-a reușit, totuși, evidențierea unui deficit al funcțiilor T și, mai ales, al funcțiilor T supresive, mai marcat în cursul proceselor evolutive. Un deficit în celule T amplificatoare a fost, de asemenea, găsit. Există și o alterare a funcțiilor B, fiind vorba de o producție de anticorpi sau de capacitatea de stimulare a celulelor T în reacție limfocitară autologă.

Mecanismul etiopatogenic al L.E.D. este ilustrat schematic și sintetic în figurile 43 și 44.

Dermatopolimiozita

Dermatopolimiozita, ca și alte colagenoze, este obiectul unor cercetări riguroase etiopatogenice, deoarece există posibilitatea unui proces disimunitar, iar în unele cazuri s-au găsit particule de aspect viral în diverse țesuturi și, mai ales, în țesutul muscular.

Modificări imunologice. De circa 20 de ani, numeroși autori au pus în evidență atît anomalii de imunitate mediată celular, cît și factori umorali.

Anomalii de imunitate celulară. Rezultă din numeroase constatări, fie experimentale, fie din observația clinică umană. Dawkins, în 1965, a realizat o miozită experimentală la cobai prin injecții de mușchi de iepure, asociat cu adjuvant Freund. Autorul a observat un efect citotoxic al limfocitelor asupra fibrelor musculare, ducînd la leziuni necrotice. Pentru acest motiv, se preconizează administrarea medicației imunosupresivă și a serului antilimfocitar cu scopul de a preveni activitatea citotoxică a limfocitelor. Rezultatele sînt, însă, neconcludente. De altfel, Johnson, în 1972, a constatat că limfocitele din polimiozită, cultivate în prezența omogenatelor de mușchi de la aceiași bolnavi, produc limfotoxine.

Manghani a cercetat care este fracțiunea fibrei musculare unde se petrece fenomenul de hiperimunitate celulară. A injectat la cobai un omogenat de mușchi de iepure și adjuvant Freund, apoi a preparat, prin ultracentrifugare, 4 fracțiuni : fracțiunea miofibrilară, fracțiunea condrială, fracțiunea microzomială și extractul restant. Fracțiunea care dă leziuni histologice identice polimiozitei este cea miofibrilară. Există, deci, o hipersensibilitate de tip celular, în mod efectiv dirijată contra microfibrilelor

Factorii umorali. S-au făcut și cercetări privind imunitatea umorală, cu rezultate, uneori, contradictorii. Caspary, în 1964, a cercetat prezența de anticorpi antimiozină și imunoconglutine, la 25 de bolnavi cu polimiozită. Cercetările au fost pozitive în jumătate din cazuri (pentru anticorpii antimiozină). S-au întîlnit, în 9 cazuri, și anticorpi antinucleari. Penn arată absența anticorpilor antimușchi la bolnavii de polimiozită sau dermatomiozită. Recent, Wolfe și Sharp au izolat un anticorp anti-P.M.1 la bolnavii cu polimiozită, care reacționează cu un antigen nuclear derivat dintr-un extras de timus de vacă și deosebit de anticorpii anti-RNP, anti-Sm și anti-ADN. Acest anticorp a fost întîlnit, constant, la o serie de 42 de bolnavi de polimiozită. El ar putea constitui, deci, un semn de laborator util pentru diagnostic. Se mai constată, prin imunofluorescență, depozite de IgG, IgM și C_3 în peretele vascular al bolnavilor de polimiozită. Aceste depozite se observă mai ales în formele infantile de dermatomiozită sau în alte colagenoze asociate cu polimiozita.

Este greu de a se trage o concluzie asupra importanței mecanismelor imunologice în polimiozită. Cert este că există anomalii ale imunității celulare și umorale. Aceste anomalii ar putea avea origine genetică, ceea ce ar explica unele cazuri de polimiozită familială. Un deficit al imunității umorale ar putea atrage după sine o eliberare a activității limfocitelor Z, cu efect favorabil asupra dezvoltării unei tumori maligne, explicînd, astfel, frecvența asocierii dermatomiozitei cu tumori canceroase. Nu trebuie neglijat nici faptul că, în urma administrării de medicamente ca hidrazida izonicotinică, se pot provoca adevărate „polimiozite experimentale iatrogenice".

Ipoteza virală. Punerea în evidență a unor particule cu aspect viral în mușchi și alte țesuturi, invocă posibilitatea declanșării polimiozitei de către un factor infecțios. Argumentele clinice ale acestei ipoteze constau în existența miozitelor virale ca boala din Bornholm, precum și episodul infecțios nespecific care precede, de obicei, polimiozita. Totuși, aspectele morfologice ale acestor particule, ca și varietatea lor, fac dificilă interpretarea exactă și rolul lor patogenic.

S-a descris existența unor structuri *myxo-virus-like* în nucleul și citoplasma țesutului muscular în cursul unei polimiozite cronice. Aceste structuri tubulare se aseamănă cu nucleocapsidele helicoidale ale mixovirusurilor, avînd un diametru de 10—25 nm cu un lumen de 3—8 mm. Aceste particule se întîlnesc la același bolnav și par a se localiza în nucleu și apoi în sarcoplasmă. Alți autori constată în citoplasma celulelor endoteliale ale pielii dermatomiozitice existența de incluziuni dense sau filamentoase, ce seamănă cu mixovirusurile. Prezenta RNP este în favoarea originii virale, dar aspectul acestor incluziuni este mai drept și mai rigid decît la mixovirus.

Examenele serologice și culturile acestor particule au fost, însă, totdeauna negative. Încercările făcute pentru coloratia cu antiseruri fluorescente care corespund unor specii de virusuri au eșuat întotdeauna. Ipoteza virală rămîne, astfel, incertă, necesitînd noi cercetări pentru o luare de poziție.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Gougerot-Sjögren

Sindromul Gougerot-Sjögren este o suferință cronică multifactorială, cu patogenie autoimună, caracterizată prin triada simptomatică: keratoconjunctivită uscată, xerostomie și manifestările generale ale unei poliartrite reumatoide.

Lipsa secreției lacrimale sau xeroftalmia și dispariția secreției salivare sau xerostomia, constituie sindromul Gougerot-Sjögren, așa-numit „uscat". Aceste două simptome, provocate de infiltratul limfocitar din glandele exocrine, conturează o patologie complexă polivisceral proprie, care se încadrează în grupul colagenozelor sau bolilor autoimune.

Sindromul Gougerot-Sjögren este, astfel, un punct de convergență al afecțiunilor disimunitare. El face legătura cu bolile de sistem de patologie malignă, cu apariția unui sindrom limfoproliferativ. Este un exemplu de sindrom care arată existența unor raporturi apropiate între bolile disimunitare și afecțiunile maligne.

Infiltratul limfoplasmocitar al parenchimului glandular este un semn foarte important în sindromul Gougerot-Sjögren, prezentînd o intensitate și o difuziune rar întîlnite în cursul altor afecțiuni de sistem. În funcție de topografia și extensia limfoproliferării, se dezvoltă și simptomatologia: a) atingerea glandelor exocrine, răspunzătoare de sindromul sec; diseminarea către viscere, ceea ce determină apariția semnelor clinice și biologice ce caracterizează colagenozele; c) manifestările legate de exacerbarea proliferării limfoide, care ar fi expresia malignității.

Infiltratul din glandele exocrine antrenează scăderea progresivă a secrețiilor. Acest proces nu se limitează numai la secrețiile lacrimale și salivare, putînd atinge și glandele mucoasei bronhice, gastrice și vaginale, uneori pancreasul și pielea. De fapt, sindromul sec merită să fie numit sindrom limfoexocrin sau exocrinopatie autoimună.

Apariția sindromului limfoproliferativ este mult mai rară. Acesta se manifestă sub mai multe forme, dintre care hiperplazia limfoidă reacțională benignă — pseudolimfomul (benign) — și limfosarcomul sînt mai des citate.

Fiziopatologia sindromului Gougerot-Sjögren izolat este dominată de existența proliferării limfocitare în glandele exocrine și în parenchimele pe care le alterează. De această proliferare sînt legate diferite perturbări imunologice, interesînd imunitatea umorală și cea tisulară. Mai trebuie luate în considerație încă 2 elemente: factorul genetic, reprezentat prin antigenele de histocompatibilitate și factorul infecțios, în ipoteza unei etiologii virale.

Modele ale sindromului Gougerot-Sjögren. În cursul bolii autoimune spontane a șoarecelui N.Z.B. și hibridului B × W F1 apare în a 4-a lună un infiltrat limfoplasmocitar la nivelul glandelor lacrimale și salivare, care corespunde cu substratul histologic din sindromul Gougerot-Sjögren la om. Leziunile sînt constante la nivelul glandelor lacrimale apoi sînt atinse glandele submaxilare și parotide. Au fost puși în evidență anticorpi antiglande salivare, dar nu s-a putut face o legătură între gravitatea leziunilor și nivelul anticorpilor. Femelele sînt

Scanned with OKEN Scanner

mai receptive la boală (80% față de 20% sexul masculin). Leziunile progresează odată cu vîrsta. Această afecțiune murină se apropie de sindromul Gougerot-Sjögren la om. Rolul acordat virusului în declanșarea bolii autoimune a șoarecelui este un element patogenic foarte interesant.

Încercări de producere experimentală a sindromului Gougerot-Sjögren sînt descrise la animal. Injecția cu ser omolog sau eterolog antiglande salivare n-a dat rezultate concludente. În schimb, tentativele de imunizare cu produs de glandă salivară omologă, la care se adaugă diferiți adjuvanți, provoacă leziuni histologice care seamănă cu acelea din sindromul Gougerot-Sjögren.

Proliferarea limfocitară și anomaliile imunologice. Elementul de probabilitate cel mai important al sindromului Gougerot-Sjögren este invadarea țesutului glandular exocrin printr-un infiltrat inflamator, apropiat de cel din sinovita reumatoidă floridă. Acest infiltrat este compus din limfocite T și B, ultimele secretînd *in situ* imunoglobuline și factor reumatoid. Proliferarea se acompaniază de anomalii imunologice majore. Perturbările imunității umorale constau în prezența de autoanticorpi, cu o frecvență și o diversitate ce nu se întîlnesc în nici o boală de sistem. Este interesant de notat că anticorpii sînt „funcțional inactivi". Țesutul împotriva căruia acționează este indemn.

Anomaliile imunității celulare sînt dominate de slaba reactivitate a limfocitelor la mitogenele nespecifice.

La acest tablou imunologic trebuie adăugată și o anomalie biologică fundamentală — hiper-gamma-globulinemia — și astfel putem situa sindromul Gougerot-Sjögren printre afecțiunile „autoimune".

Terenul genetic. Mai multe fapte pledează în favoarea unui teren genetic particular. Cazurile familiale sînt rare, importanța terenului rezultînd din studiul asupra antigenelor de histocompatibilitate.

Frecvența halotipului HLA B_8—D_3 nu este specifică sindromului, deoarece se găsește și în alte afecțiuni polisistemice, mai ales în boala lupică. Afecțiunea nu este sub dependența unei singure gene. Genele de histocompatibilitate definesc terenul genetic al sindromului Gougerot-Sjögren.

Factorul infecțios. În glandele salivare se găsesc structuri intracitoplasmatice care pot evoca particule de origine virală. Tentativa de a cultiva un virus din aceste țesuturi a eșuat.

Mecanismul leziunilor tisulare este viu discutat. Ipoteza imunologică este susținută pe baza leziunilor tubulare renale, lezate ca rezultat al depozitelor de complexe imune. Această constatare este excepțională și explicația imunologică pare puțin probabilă. Anticorpii antiglande salivare sînt de asemenea puțin frecvenți în cursul sindromului Sjögren. Este mai logic a explica leziunile citotoxice prin infiltratul limfoplasmocitar.

În concluzie, concepția patogenică a sindromului Gougerot-Sjögren poate fi astfel formulată : afecțiunea survine pe un teren genetic determinat ; sub influența unor factori puțin cunoscuți se instalează o perturbare imunologică, constînd dintr-o deficiență funcțională sau nu-

Scanned with OKEN Scanner

merică a celulelor T supresive. Rezultă apoi o proliferare policlonală a limfocitelor B în organele „țintă" cu unele consecințe — leziuni tisulare locale, anomalii ale imunității umorale. În cazuri excepționale, deficitul celular creează posibilitatea selecției și multiplicării unei clone cu potențial malign. Această concepție comportă însă numeroase discuții privind factorii necunoscuți în lanțul etiopatogenic al sindromului Gougerot-Sjögren. Trebuie recunoscut că nici o ipoteză nu poate explica, deocamdată, localizarea bolii la nivelul glandelor exocrine și, în special, a glandelor salivare și lacrimale. Intervenția unui virus este combătută, avînd în vedere faptul că, așa cum se știe, cavitatea bucală este bastionul apărării organismului.

Sclerodermia sistemică

Fiziopatologia sclerodermiei este necunoscută. O bună cunoaștere a modificărilor țesutului colagen, alterările vasculare și anomaliile imunologice vor aduce un incontestabil progres în înțelegerea acestei boli. Sclerodermia este o boală rară. Incidența sa precisă este imposibil de evaluat, deoarece nu există un studiu epidemiologic precis. La clinica Mayo se internau circa 30—40 de cazuri noi pe an (1973). Diversele ipoteze patogenice se bazează pe multiplele anomalii întîlnite în cursul sclerodermiilor sistemice : anomalii cantitative ale colagenului, responsabile de scleroză, — anomalii vasculare, responsabile de sindromul Raynaud, leziunile renale și unele hipertensiuni arteriale pulmonare, — anomalii imunologice, — anomalii cromozomiale și factori genetici, — anomalii neurologice cu prelungirea cronaxiei senzitive.

Modificări ale colagenului. Creșterea cantității colagenului în interiorul țesuturilor lezate este alterarea anatomopatologică fundamentală din sclerodermie. Îngroșarea pielii este direct proporțională cu conținutul în colagen al dermului și al țesutului subcutanat. Examenul pielii la microscopia electronică arată prezența de fibroblaste, care posedă unele conducte dilatate, ce conțin un material amorf. Fibrilele fine de colagen sînt în proporție mai ridicată decît în mod normal : 38% din fibrele de colagen au un diametru sub 50 mμ, față de 70—140 mμ întîlnit la normali. Această preponderență de fibrile nu este specifică sclerodermiei, dar sugerează o sinteză rapidă a colagenului. Conținutul crescut în mucopolizaharide și în glicozaminoglicani în derm este, de asemenea, un argument în favoarea acestei ipoteze. Unele studii enzimatice efectuate pe pielea sclerodermicilor arată o creștere în protocolagenprolinhidroxilază, acest lucru relevînd o accelerare a sintezei hidroxiprolinei. Culturile *in vitro* de fibroblaste arată de asemenea o sinteză crescută de colagen solubil, cu un conținut crescut în glicoproteine. Nu se cunoaște încă factorul de reglare al sintezei colagenului și cauza supraproducției sale în sclerodermie. A mai fost cercetată o tulburare a metabolismului serotoninei și triprofanului, dar această anomalie metabolică nu este specifică colagenozelor și afecțiunilor reumatismale. Grefa de piele normală aplicată la un bolnav cu sclerodermie devine scleroasă și îngroșată, iar grefa de piele sclerodermică aplicată unui subiect normal rămîne îngroșată.

Scanned with OKEN Scanner

Anomalii vasculare. Unii autori atribuie fenomenelor vasculare o importanță primordială în explicarea unor leziuni din sclerodermie, cum ar fi atrofia, fibroza și inflamația. Aceste atingeri vasculare se întîlnesc în arterele mici. Leziunea vasculară primitivă este o proliferare endotelială neinflamatorie, cu îngroșarea intimei. Lmitanta elastică internă și media sînt normale sau îngustate. Un infiltrat de celule mononucleare înconjură vasul lezat. Celelalte leziuni ca : necroza fibrinoidă, scleroza intimei și fenomenele de tromboză sînt mai tardive și mai puțin specifice. Responsabilitatea infiltratului inflamator în geneza leziunilor vasculare este încă discutată. Acest fenomen nu este specific și se poate găsi în L.E.D., dermatomiozită, poliartrită reumatoidă. Și aici, în leziunile vasculare se întîlnește o supraproducție de colagen, o creștere a glicoproteinelor și a mucopolizaharidelor. Se mai incriminează și un factor seric care ar leza în mod direct endoteliul vascular.

De cele mai multe ori, leziunile vasculare au ca expresie clinică sindromul Raynaud.

Anomaliile imunologice. Prezența anticorpilor antinucleari, asocierea și intricarea sclerodermiei cu alte boli autoimune, diferite dezordini de imunitate celulară și aspectul sclerodermic al leziunilor tardive, pun și problema unor mecanisme imunologice. Prezența anticorpilor antinucleari este variabilă de la autor la autor (25—68%). Nu s-a putut stabili o corelație între acești anticorpi și prognosticul sclerodermiei. Anticorpii anti-ARN-uracyl specifici au fost recent descoperiți.

Studiul imunității celulare rămîne discordant. Testele uzuale sînt cel mai adesea normale. S-a demonstrat, însă, că limfocitele T predomină în infiltratul inflamator cutanat. Unele substanțe eliberate de limfocitele T stimulează sinteza colagenului în cursul sclerodermiei. De altfel, limfocitele circulante din sclerodermie sînt citotoxice pe fibroblaste în cultură. În sfîrșit, bolnavele cu sclerodermie sistemică cu atingere viscerală prezintă o reducere a numărului de limfocite T circulante.

Caracterul sclerodermic al leziunilor cutanate ale reacției de grefă de măduvă osoasă față de gazdă aduce unele noi argumente. Leziunile sclerodermice survin tardiv, la 8—10 luni după grefa de măduvă și se constituie în mod progresiv.

Anomalii cromozomiale și factori genetici. Anomaliile cromozomice sînt întîlnite cu o mare frecvență la bolnavii atinși de sclerodermie (în 97% după Emerit și 95% după Pan). Ele comportă modificări de cromatide și malformații cromozomice. Aceste anomalii sînt mai frecvente la părinții sclerodermicilor. Ele nu se corelează cu prognosticul și cu gravitatea bolii. Emérit a izolat un factor seric capabil să inducă aberații cromozomice la celulele incubate de la subiecții normali. Semnificația anomaliilor cromozomice nu este cunoscută. Cazurile de sclerodermii familiale atestă valoarea acestor anomalii. Cercetarea antigenului de histocompatibilitate arată o frecvență crescută a antigenului HLA-B3. Acest antigen este găsit însă și în alte afecțiuni (LED, sindrom Sjögren etc.).

Cronaxia senzitivă. Anomaliile cronaximetriei au fost descrise de Jablonska. Ele necesită o aparatură precisă și o echipă tehnică bine

Scanned with OKEN Scanner

pusă la punct. Cronaxia senzitivă este prelungită în cursul sclerodermiei atît la nivelul teritoriului cutanat lezat, cît și în pielea sănătoasă. Studiul cronaxiei senzitive ar fi patognomonic sclerodermiei. Ea ar fi și un criteriu de gravitate servind la conduita terapeutică.

Poliarterita nodoasă (PAN)

Concepțiile patogenice privind PAN se referă la complexele imune. Această teorie a complexelor imune înlocuiește teoriile vechi, hemodinamice sau umorale. Ea încearcă să explice rolul unor agenți infecțioși, corelînd dependența între unele angeite necrozante și cancere. Ea justifică, de altfel, folosirea imunodepresivelor și explică eficacitatea lor.

Așa cum se știe, boala serului realizează o boală a complexelor imune diferită de angeitele cronice, dar ea permite destul de bine a se înțelege mecanismele bolii. Complexele imune ar apărea la 10 zile după injecția masivă de antigen. Ele se depun în peretele vaselor în diverse organe și sînt responsabile de manifestările clinice : arterită, glomerulonefrită etc. Complexele imune conțin : antigen, anticorpi și complement. Ele pot fi văzute direct în țesutul lezat. Complexele patogene sînt acelea formate în exces de antigen și sînt de o densitate moderată. Mai multe boli virale experimentale realizează angeite comparabile cu acelea din boala umană. Limfocoriomeningita șoarecelui și arterita virală a cailor sînt exemple de boli în care agentul viral a fost pus în evidență în interiorul complexelor imune. Răspunsul la agresiunea antigenică variază în funcție de modul de agresiune și în funcție de gazdă. Unele sînt tolerante, altele formează complexe imune care se elimină rapid în sistemul reticuloendotelial, altele formează complexe imune responsabile de leziunile vasculare. Unii agenți infecțioși ar putea induce unele vascularite, chiar fără prezența complexelor imune, acest lucru fiind dovedit prin izolarea virusului în peretele vascular. Stimularea antigenică repetată este probabil necesară pentru formarea angeitelor în PAN. Aceasta ar explica apariția lor în cursul bolilor cronice : otite, infecții urinare, agresiunea prin HBs sau toxicomanii. În această situație, se poate discuta și rolul favorizant al terenului. La om, un număr de argumente pledează în favoarea mecanismelor imunologice : prezența depozitelor de imunoglobuline și de complement în artere, punerea în evidență a complexelor imune circulante prin diverse metode. Punerea în evidență a complexelor HBs — anti HBs în periarterita nodoasă, prezența unei hipocomplementemii, factorul reumatoid, perturbările imunoglobulinelor și efectul favorabil al imunodepresivelor sînt tot atîtea argumente suplimentare, care pledează pentru un mecanism imunitar al angeitelor necrozante. Mai sînt și alte mecanisme imunologice cu rol în agresiunea vasculară, așa cum ar fi limfokinele, secretate de limfocitele sensibilizate de un antigen.

Asocierea PAN și HBs a fost studiată de numeroși autori. Frecvența HBs în cursul PAN este de 45% în cercetările făcute de Kahn și colab. Punerea în evidență a HBs și a anticorpului său, s-a făcut prin metoda radioimunologică — HBs a fost pus în evidență în complexele imunocirculante. PAN cu antigen HBs interesează subiecții de

Scanned with OKEN Scanner

toate vîrstele, dar boala survine în grupa de vîrstă mai înaintată, în comparație cu PAN-HBs negativă (54 ± 15, față de 35 ± 18). În marea majoritate a cazurilor HBs este descoperit în mod întîmplător. Din punct de vedere clinic, este imposibil a izola o entitate nosologică legată de HBs. Singura, mai cunoscută prin frecvența sa, este multinevrita din cadrul PAN HBs+. Biologia nu aduce decît puține elemente și PAN HBs+ prezintă un bilanț hepatic normal, cu excepția unei ridicări moderate a fosfatazelor alcaline și a transaminazelor. Biopsia hepatică trebuie completată cu un studiu la nivelul ficatului prin imunofluorescență a HBs sau HBc. Cînd HBc este identificat, acest lucru arată o replicare virală intrahepatică. Punerea în evidență a HBc circulant are o valoare în evoluția bolii. Desigur că sînt întrebări la care nu se poate da încă un răspuns în legătură cu PAN. Ficatul este un rezervor al virusului HBs ? Dar cînd HBs se găsește numai în sîngele circulant ? PAN este dată de HBs sau de alt antigen ? Desigur că cercetările imunologice vor da un răspuns mai satisfăcător, cu atît mai mult cu cît s-au semnalat unele asocieri ale PAN cu unele cancere viscerale. Pentru acest motiv, unii autori sînt tentați să încadreze PAN între afecțiunile paraneoplazice. Analiza calitativă a complexelor imune din PAN, a pus în evidență antigenul carcinoembrionar. De multe ori, din punct de vedere cronologic, PAN poate precede o afecțiune malignă.

Boala mixtă a țesutului conjunctiv

Sindromul descris de Sharp sub numele de colagenoză mixtă reprezintă o nouă entitate clinicobiologică în rîndul colagenozelor. Ea cuprinde o poliartrită benignă, un sindrom Raynaud, deformarea degetelor, semne de miozită și diverse atingeri viscerale. Din punct de vedere biologic, se caracterizează prin prezența unui anticorp antiribonucleoproteinic și de anticorpi antinucleari de tip pătat. Unii autori o consideră ca o varietate de L.E.D. benign fără atingere renală. Se pare că acest sindrom are o autonomie proprie, asociindu-se cu unele colagenoze. Semnul biologic cel mai caracteristic este prezența în serul bolnavilor de anticorpi specifici pentru un antigen ribonucleoproteic (anticorpi anti-RNP).

Boala este, probabil, mai frecventă decît polimiozita și mai puțin frecventă decît L.E.D. Au fost semnalate forme familiale. Sexul feminin predomină (8 femei din 10 cazuri) ; interesează persoane tinere. Corelația dintre fluctuațiile titrului de anticorpi anti-ARN și evoluția bolii rămîne de cercetat. Pentru unii autori aceste titruri diminuează în cazul eficacității tratamentului. Pentru alții, însă, scăderea titrului ar corespunde apariției anticorpilor anti-ADN și unei atingeri renale. Se poate ca un răspuns imunitar la antigenul RNP să oprească bolnavul de a produce anticorpi anti-ADN. În mod experimental, s-a arătat că extractul total de celule timice inhibă reacția ADN — anti-ADN și că injectarea acestui extract ar proteja în mod parțial șoarecii N.Z.B./N.Z.W de o atingere renală gravă. Ba mai mult, complexele RNP — anti-RNP ar putea fixa mai greu complementul, ceea ce ar explica absența C_{1q} pe membrana bazală cutanată, a subiecților atinși de sindrom Sharp. Alarcon-Segovia presupune că în sindromul Sharp este posibilă pene-

Scanned with OKEN Scanner

trarea anticorpilor anti-RNP în interiorul imunocitelor umane, abolindu-se funcția Ty a acestor imunocite.

Alți autori arată prezența detectabilă în această colagenoză a anticorpilor antilimfocitari IgM și IgG, cu rol patogenic.

În sfîrșit, trebuie știut că toate ipotezele etiopatogenice pentru L.E.D. sînt valabile și pentru această colagenoză.

Bibliografie

1. ANTONESCU ȘT. — Diagnosticul biologic în boala lupică, Simpozionul cu tema „Boala lupică", Buzău, 1983.
2. BĂDĂNOIU AL. — Tratamentul L.E.D., Simpozionul cu tema „Boala lupică", Buzău, 1983.
3. BONVOISIN B., BOUVIER M. — *Sem. Hôp. Paris*, 1983, *59*, 15.
4. BRUCKNER I., PURICE S. — *Med. internă (Buc.)*, 1975, 5.
5. BACH J. F., BACH M. A. — *Presse méd.*, 1984, 3.
6. COLȚOIU AL., MATEESCU D. — Criterii de diagnostic în L.E.D., Simpozionul cu tema „Boala lupică", Buzău, 1983.
7. CIOBANU V., BOLOȘIU AL. — Poliartrita reumatoidă, Ed. Medicală, București, 1983.
8. CIOBANU V., POPESCU E. — *Viața medicală*, 1983, 4.
9. GEAVLETE A. — *Viața medicală*, 1981, 1.
10. KAHN M. F., PELTIER A. P. — Maladies dites systémiques, Ed. Flammarion, Médecine-Science, Paris, 1983.
11. LEVIS P., ATKINS D., JOSSE R. G., HUGUES G. R. — *Brit. med. J.*, 1973, 2, 88—89.
12. DOSTAL și colab. — *Respharma*, iulie, 1983.
13. DUBOIS ED. — Lupus eriathematosus, McGraw-Hill Book Co., Los Angeles, 1974.
14. ENG M. TAN, ALAN S. COHEN — *Arthr. and Rheum.*, 1982, *25*, 11.
15. GODEAU P., HERREMAN G., MAUR ST. P. — *J. Mal. Vasc.*, 1977, 2, 239.
16. HANAY I. și colab. — *Respharma*, iulie, 1983.
17. MEYER O., MARGULIS J., KAHN M. F. — *Ann. méd. intern.*, 1984, 4.
18. PROST Y., TOURAINE R. — *Ann. méd. intern.*, 1984, 2.
19. PELTIER A. P. — *Presse méd.*, 1984, 6.
20. ȘUȚEANU ȘT. și colab. — Prognosticul și evoluția lupusului eritematos diseminat, Al IV-lea Congres de reumatologie, București, 1983.
21. ȘUȚEANU ȘT., MOANGĂ AL. — *Med. internă (Buc.)*, 1983, 3.
22. PURICE S. — Vascularite colagenotice — Comunicare U.S.S.M., Sesiunea Cadrelor Didactice I.M.F., București, 1982.

Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi în terapia bolilor de colagen

ANCA MOISE, ŞT. ŞUŢEANU

Bolile de colagen sînt afecţiuni denumite astfel de mai bine de 40 de ani de către Klemperer (care a încadrat în acest grup, iniţial, numai lupusul eritematos diseminat şi sclerodermia). Acesta le-a descris o serie de trăsături comune, şi anume : leziunile morfologice de tip degenerativ ale substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv, secundar cărora sînt afectate celulele şi fibrele conjunctive, hiper-gammaglobulinemia şi răspunsul favorabil la terapia cortizonică.

De atunci s-au făcut numeroase progrese în domeniul cunoaşterii unor mecanisme patogenice în colagenozele umane şi experimentale, a fost descifrat, la nivel molecular, chiar substratul modificărilor histopatologice caracteristice, rolul factorilor genetici în determinismul lor (10 ; 31 ; 53) şi s-au continuat eforturile de a se găsi tratamente noi, ca şi cele de a explica pe baze cît mai riguroase efectul benefic al hormonilor corticosteroizi şi al altor terapii intrate mai de mult în practica clinică. În lipsa cunoştinţelor asupra etiologiei bolilor de colagen, tratamentul lor este cu precădere patogenetic şi simptomatic şi rezultatele lui sînt de multe ori subiectul discuţiilor şi controverselor de tot felul.

În terapia colagenozelor se întîlnesc, în ultimii ani, mijloace şi medicamente clasice, ca şi o serie de mijloace biologice, aşteptîndu-se pentru viitor realizări importante din partea ingineriei genetice şi biotehnologiei. Acestea s-au dezvoltat odată cu elucidarea structurii şi funcţiei acidului dezoxiribonucleic, care se află în centrul sistemului vital al celulei şi cu progresele deosebite ale geneticii, imunobiologiei, imunochimiei şi altor cercetări interdisciplinare (63).

Ne propunem să prezentăm cîteva din problemele actuale ale terapiei bolilor de colagen, trecînd în revistă mai întîi unele aspecte mai noi legate de corticoterapie şi imunomodulatorii şi apoi date referitoare la tratamentul special al cîtorva din colagenozele majore.

Precizarea mecanismului celular de acţiune a glucocorticoizilor în doze terapeutice este de mare importanţă în explicarea efectelor lor

în tratamentul colagenozelor (62). În citoplasma celulelor există o proteină receptor specific, care răspunde la glucocorticoizi ; steroidul și receptorul formează un complex, care, după o schimbare a configurației sale spațiale, trece din citoplasmă în nucleu și se leagă reversibil de cromatină în *locus*-uri specifice. Pe această cale este modificată producția de ARN mesager, care induce formarea unei proteine-enzime, ce produce efectul hormonal. Unii factori proteici din acest grup au fost izolați recent (22). Macrocortina este un inhibitor al fosfolipazei A_2, prin care se exercită acțiunea antiinflamatorie *via* blocarea sintezei prostaglandinelor, iar lipomodulina — poate precursor al macrocortinei — inhibă agregarea polinuclearelor.

Răspunsul optim depinde de preparatul utilizat, de afinitatea față de receptori și de tipul de țesut, știută fiind diferența în concentrația receptorilor specifici, aceștia din urmă fiind în număr mare în creier, fibroblaste, inimă, ficat, intestine, rinichi, țesut limfoid, plămîn, mușchi neted și scheletic, testicul. Există însă și structuri ca vezica urinară, uterul, prostata, veziculele seminale, unele celule limfoide și unele fibroblaste rezistente la corticosteroizi, care au concentrații foarte mici sau nule de receptori citoplasmatici.

În bolile de colagen, glucocorticoizii determină efecte favorabile, dar variabile, datorită mai multor factori (50 ; 61 ; 62 ; 73) :

— extinderea și severitatea bolii de bază ;

— variația de absorbție și de eliminare a drogului ;

— variabilitatea sensibilității tisulare la acțiunea medicamentului;

— elemente individuale, încă neidentificate.

Acțiunea glucocorticoizilor, complexă și parțial elucidată, se exercită asupra răspunsului imun și inflamației ce rezultă, în sensul defectelor imune celulare cu deprimarea influențelor supresive ale celulelor T_s, cu producție necontrolată de anticorpi împotriva antigenelor din *self* sau față de ADN nativ, cu formarea de complexe imune circulante care deprimă complementul seric și care generează inflamație cu participarea tuturor celulelor specializate și cu eliberarea de enzime lizozomale și mediatori specifici.

Glucocorticoizii determină limfocitopenie, cu depleție selectivă a celulelor T_s din curentul sanguin, reducerea răspunsului chemotactic al limfocitelor, deprimarea răspunsului blastogenic al acestora la antigene, mitogene și limfocite autologe, deprimarea producției de interleukine 1 și 2, monocitopenie cu scăderea acțiunii lor bactericide și fungicide, eozinopenie și scădere a eozinofilelor tisulare și blocarea activității sistemului reticuloendotelial. Leucocitele neutrofile sînt eliberate în număr crescut din măduva hematogenă, dar numărul celor care participă la inflamație diminuă, scade aderența lor, scade producția de pirogene, precum și eliberarea enzimelor lor lizozomale. Asupra vaselor și endoteliilor vasculare, glucocorticoizii determină vasoconstricție prin antagonizarea efectelor histaminei și kininelor vasodilatatorii și inhibarea proliferării de prostaglandine.

Se admite că în bolile colagenului glucocorticoizii acționează mai ales asupra mecanismelor inflamației decît asupra altor verigi patogene; totuși s-a demonstrat că la administrarea prelungită a prednisonului,

Scanned with OKEN Scanner

40 mg pe zi timp de 2 săptămîni, o reacție la tuberculină PPD inițial pozitivă, se negativează, iar la doza de 100 mg pe zi în 3—5 zile, concentrația serică de IgA sau IgG scade pentru o perioadă de 3 săptămîni (28 ; 39 ; 62).

Dozele de glucocorticoizi, ritmul de administrare, căile de administrare și durata tratamentului sînt subiecte de discuție, dar actualmente se poate afirma că în colagenozele grave — vasculite necrotice, L.E.D. cu serozită și nefropatie severă, poliartrită reumatoidă malignă — trebuie prescrise doze mari, echivalente a 1—2 mg/kilocorp pe zi de prednison, în prize repartizate la 4—6 ore, cu trecerea lentă la doze inferioare, sub supraveghere strictă a evoluției clinice și de laborator.

Propunerea administrării preparatul cortizonic în regim *alternate day* — respectiv o zi da, una nu, pentru avantajul acestei variante de a crea o deprimare mai puțin însemnată a axului hipotalamohipofizo-corticosuprarenal, un număr mai redus de efecte secundare și mai ales mai puține infecții, nu poate fi totdeauna materializată în aceste situații, mai ales că se întîmplă ca în ziua fără medicație să reapară simptomele bolii (26 ; 58 ; 68 ; 75).

Dozele masive de metilprednisolon, întrebuințate inițial pentru stăpînirea reacției de rejet în transplantul renal, au fost încercate și în L.E.D. și poliartrite reumatoide grave, sub numele de *pulse methilprednisolon therapy* — metilprednisolon 1 g/zi, intravenos, 3 zile consecutiv, în fiecare lună timp de un an, sau 1 g/zi intravenos o lună din șase luni. Aceste tehnici nu determină ameliorări mult mai evidente sau mai durabile, față de cele convenționale și nu este scăzut riscul efectelor secundare, precum s-a nădăjduit inițial (21 ; 34 ; 35 ; 62 ; 91).

Asocierea unor droguri impuse de prezența unor afecțiuni concomitente determină modificări deosebit de interesante ale acțiunii și efectelor cortizonicelor. S. Kawai și colab. (49) publică rezultatele unor cercetări efectuate pentru a se elucida modalitatea deosebită de răspuns la prednisolon a unei paciente cu boală mixtă de colagen, la care s-a impus după 4 luni de tratament al colagenozei, efectuarea tratamentului cu rifampicină pentru tuberculoză pulmonară cu baciloscopie pozitivă. La 10 zile de la începutul tratamentului cu rifampicină au revenit semnele bolii, anterior stabilizate și s-a găsit că timpul de înjumătățire (T 1/2 plasmatic) al prednisolonului este mult scurtat, fapt datorit inducției enzimatice microzomale hepatice de către rifampicină, cu creșterea degradării prednisolonului. Experimental, studiul metabolismului dexamethazonei, prednisolonului și cortizolului la subiecți care iau rifampicină, față de pacienți care nu urmează acest tratament, a arătat că timpul de înjumătățire al corticoizilor se scurtează, cel mai puțin afectat fiind T 1/2 al cortizolului. Doze echivalente de cortizol administrate în cazul clinic raportat, pe durata tratamentului tuberculozei, au permis stăpînirea evoluției colagenozei.

Imunosupresia și imunomodularea, concepte terapeutice lansate în ultimii 25 de ani, au cîștigat treptat aderență, lărgindu-li-se aplicarea în multe afecțiuni în care se consideră că există mecanisme imune alterate și mecanisme autoimune, în afara terapiei transplantelor de organe ; ele au numeroase întrebuințări în bolile de colagen. Dintre aces-

Scanned with OKEN Scanner

tea menționăm : metode clasice ca folosirea serului și globulinelor antilimfocitare, drenajul canalului toracic, radioterapia, plasmafereza, drogurile imunomodulatorii și imunomodulatorii biologici (16 ; 14 ; 7 ; 77 ; 78 ; 79 ; 90 ; 71).

În ultimul timp există tot mai multe comunicări în legătură cu rezultatele plasmaferezei într-o serie de afecțiuni în care există complexe imune circulante (CIC), ca : boli de colagen propriu-zise — L.E.D., poliarterită nodoasă, dermatomiozită, sclerodermie difuză —, boala Behçet, polimiozite, poliradiculonevrite acute și cronice, miastenia *gravis* și altele (70 ; 74 ; 82 ; 85 ; 86 ; 91). Plasmafereza acționează prin eliminarea anticorpilor antinucleari și în mod particular anti-ADN nativ, epurarea anticorpilor antilimfocitari (anti-T_s) cu restabilirea imunității celulare normale și epurarea directă și indirectă a complexelor imune circulante.

În formele grave de L.E.D. cu atingere cerebrală, pulmonară, hematologică și renală (39 ; 56 ; 66 ; 82) și în celelalte afecțiuni menționate, se insistă asupra necesității asocierii corticoizilor și imunosupresivelor, care deprimă sinteza de CIC și asupra aspectului cu totul deosebit că în aceste boli, cu evoluție naturală imprevizibilă, fără criterii obiective pînă în prezent pentru aprecierea acesteia, ritmul și volumul schimburilor plasmatice este variabil, metoda fiind din acest punct de vedere pînă acum empirică (85).

S-au precizat — de exemplu — și pentru unele substanțe dinainte folosite în tratamentul antiinflamator, cum este indometacina, proprietatea de a influența sistemul de celule supresive prostaglandinindependente, precum și proprietățile imunomodulatorii ale levamisolului, care acționează asupra limfocitelor T_s și macrofagelor (7).

Între imunomodulatorii biologici, interleukina 1 și 2 par a fi deficitare în L.E.D. (interleukina 2 fiind în mod deosebit diminuată). Aceste 2 citokine (55) se studiază pentru a putea fi folosite în viitor în terapia acestei afecțiuni și a altor sindroame de deficit imunologic.

Alături de acestea, este deosebit de importantă evaluarea corectă a fiecărui caz, stricta individualizare a terapiei complexe, în care trebuie să aibă un loc însemnat și regulile terapeutice absolut necesare, ca : prevenirea infecțiilor și erorilor de vaccinare, tratamentele antiinfecțioase specifice, tratamentele deficitelor asociate (vitamine, fier etc.) (6).

Lupusul eritematos diseminat. Lupusul eritematos diseminat este boala de colagen cea mai mult studiată, cu cele mai numeroase referiri la diferite terapii mai vechi și mai recente.

Se afirmă, poate fără riscul de a greși, că există mult mai mult L.E.D. decît se diagnostichează (12 ; 37 ; 45) și că sînt multe forme clinice blînde, în al căror tratament nu sînt necesare doze mari de corticoizi și chiar aceștia nu sînt indispensabili, și că după un examen aprofundat — clinic și paraclinic — se poate institui și continua un tratament antiinflamator nesteroidian sau cu antimalarice de sinteză pe termen lung (45).

Acidul acetilsalicilic, indometacina pot fi de asemenea de mare folos în stăpînirea afectării articulare, care se poate reactiva la scăderea dozelor de corticosteroizi (61).

Scanned with OKEN Scanner

Urmărirea îndeaproape a efectului lor terapeutic trebuie făcută ca și în cazul corticosteroizilor, avînd în vedere și efectele adverse potențiale — pentru antimalaricele de sinteză fiind obligatorie monitorizarea oftalmologică și pentru medicația antiinflamatorie nesteroidiană — supravegherea toleranței digestive, hematologice și renale.

Deși s-a spus de mult că tratamentul cu corticoizi este în măsură să îmbunătățească prognosticul și evoluția L.E.D., există și unele studii care arată că supraviețuirea globală a pacienților cu risc mic și mediu nu este modificată, ci doar supraviețuirea celor cu risc mare, această constatare făcîndu-se printr-o analiză complexă pe 142 de pacienți urmăriți între 1922 și 1966 la Massachusetts General Hospital (2). Supraviețuirea a fost îmbunătățită liniar cu trecerea vremii după 1930, fără să existe o creștere semnificativă în perioada care a urmat introducerii cortizonului, ceea ce îndreaptă la reflexie în legătură și cu alți factori care ar fi putut-o influența.

Un loc deosebit este ocupat de *nefropatia lupică,* al cărei prognostic s-a îmbunătățit în ultimii 10—15 ani, datorită tratamentului mai precoce și mai agresiv, în condiția unui diagnostic mai precoce (37).

În tratamentul nefropatiei lupice (care după O.M.S. are 6 variante histologice, de o evolutivitate inegală și deci cu un prognostic diferit) se discută foarte mult pe de o parte tratamentul cu corticosteroizi, cu corticosteroizi asociat cu imunosupresive (azatioprină, ciclofosfamidă sau ambele) (29) și pe de altă parte locul dializei renale și transplantului renal în stadiul final al acesteia (33 ; 60 ; 81).

Urmărirea pe 12 ani de către W. W. Boyce și colab., între 1971 și 1982 (12), a 28 cazuri de nefropatie lupică cu leziuni predominant de glomerulonefrită proliferativă difuză (clasa a IV-a O.M.S.) și proliferativă mezangială (clasa a II-a O.M.S.) tratați cu prednisolon și prednisolon + azatioprină a arătat supraviețuire egală la 5 ani, de 82% ; singura cauză de mortalitate semnalată în această serie a fost infecția intercurentă.

Infecția, malignitatea și infertilitatea au fost complicațiile majore la afectarea renală din L.E.D. tratată intensiv cu doze mari de corticoizi, azatioprină și clorambucil, ultimele fiind recomandate cu parcimonie de către B. M. Hall și colab., care subliniază și faptul că mortalitatea imunodeprimaților depășește chiar mortalitatea bolii însăși, în sinteza sa asupra bolii renale din L.E.D., publicată în 1984 (37).

În analiza a 14 cazuri de nefropatii lupice verificate bioptic, urmărite o perioadă medie de 8 ani de către M. Ph. Dupont și colab. (24), se semnalează că tratamentul a constat din prednison 30 mg/zi la toți bolnavii, iar în 8 cazuri s-au administrat și imunosupresive — ciclofosfamidă (5), azatioprină (3) ; într-un caz s-a făcut plasmafereză și într-un alt caz s-a asociat calciparină.

Remisiunea completă s-a obținut la jumătate din lot după un interval mediu de 5,7 ani, stabilizarea incompletă fiind apanajul a 4 cazuri ; tratamentul s-a soldat cu eșec în 3 cazuri, care au necesitat dializă renală pentru insuficiență renală în stadiul uremic.

În timpul urmăririi de către autori s-au produs 2 decese, unul cu insuficiență renală cronică prin glomerulopatie difuză proliferativă

Scanned with OKEN Scanner

și un caz la care, pe lîngă leziunile renale, la necropsie s-a găsit endocardită verucoasă și infarct intestinal. Se menționează ca factori de prognostic sever prezența atingerii pericardice și/sau miocardice și existența sarcinii, care au agravat evoluția nefropatiei.

Pe un lot de 55 de cazuri cu L.E.D. cu localizări renale și/sau extrarenale severe, un studiu retrospectiv făcut de P. Jungers și colab. (47), tratate cu : a) 25 cazuri — prednison 0,8—1,5 mg/kilocorp/zi ca doză de atac, cu reducere progresivă pînă la doza minimă capabilă să controleze semnele clinice și b) 30 cazuri — prednison și ciclofosfamidă 2 mg/kilocorp/zi — ajustată ulterior în funcție de hemogramă, supraviețuirea totală a lotului a fost de 83% la 5 ani și de 77,2% la 10 ani, diferența dintre subgrupul tratat cu prednison și cel tratat cu prednison și ciclofosfamidă fiind nesemnificativă, respectiv de 86,4% și 81,6%.

Dozele de prednison utilizate în tratamentul de atac au fost mai mici la cei care au primit ciclofosfamidă, dar dozele totale de cortizon la acești pacienți nu au fost inferioare față de primul grup, deoarece înainte de asocierea celor 2 medicamente, 17 cazuri au făcut corticoterapie.

Autorul menționează că deși asocierea corticoizilor cu imunosupresive în formele cu nefropatie severă nu a dat rezultate superioare corticoterapiei singure, în cazurile cu rezistență primitivă sau secundară la prednison sau cu intoleranță la acesta, asocierea sau folosirea lor este obligatorie. Cistita hemoragică și citopenia, ca și amenoreea, în unul din cazuri definitivă, au fost efectele adverse ale ciclofosfamidei, primele două impunînd oprirea tratamentului.

Starea psihotică, osteonecroza aseptică, sindromul cushingoid și diabetul zaharat au fost efectele adverse ale prednisonului, trei stări psihotice determinînd abandonarea lui din schema terapeutică.

Infecții severe și zona zoster au fost de asemenea semnalate în ambele subgrupe. Se consideră că în 3 cazuri moartea s-a produs prin complicații iatrogene : două septicemii și un icter grav.

R. W. Elliot și colab. (25) arată că, întrucît riscul bine cunoscut de cancer al vezicii urinare în cursul tratamentului cu ciclofosfamidă este de natură să depășească valoarea rezultatelor pe termen lung, acest drog ar putea fi scos din tratamentul L.E.D., avînd în vedere — după părerea sa — și faptul că beneficiul nu este prea mare comparativ cu alte scheme terapeutice.

J. E. Balow și colab. (4), în 1984, au raportat efectul tratamentului cu prednison, prin comparație cu medicamentele citotoxice (azatioprină, ciclofosfamidă oral, ciclofosfamidă intravenos, combinație ciclofosfamidă + azatioprină oral) la 62 de bolnavi, care au avut biopsii renale înainte și după tratament, cu un interval mediu între biopsii de 44 luni și au studiat și efectul terapeutic asupra leziunilor histologice renale. Acesta a fost mai bun pentru citotoxice decît pentru prednison ; indicele de cronicitate la subiecții cu doze mari convenționale de prednison crește liniar în intervalul dintre biopsii, în vreme ce indicele de cronicitate al grupului tratat cu citotoxice nu crește în timp. Aceste medicamente reduc posibilitatea deteriorării renale progresive în nefropatia lupică.

Scanned with OKEN Scanner

Studiul întreprins de D. T. Felson și Jennifer Anderson (29) pentru compararea efectelor imunosupresivelor și corticoizilor și ale acestora din urmă singuri în tratamentul nefropatiei lupice, pe un lot unificat rezultat din mai multe comunicări care au avut acest scop, a evidențiat superioritatea terapiei combinate în privința parametrilor propuși : rata de deteriorare renală, stadiul final de insuficiență renală cronică, moartea legată de nefropatie și mortalitatea totală. Decesele din cauze nerenale au fost mai numeroase în grupurile imunodeprimate cu ciclofosfamidă și azatioprină + cortizon, față de cortizon singur.

Riscul de infecții, deprimare medulară, malignitate secundară, iar pentru ciclofosfamidă alopecia și cistita hemoragică sînt evidențiate și în acest raport. Este evident că pentru afirmarea superiorității unui tratament față de altul este necesar un număr mare de cazuri, iar schemele terapeutice și criteriile de urmărire să fie comune mai multor cercetători, idee ce se degajează din toate aceste studii terapeutice recente.

L.E.D. în stadiul de insuficiență renală cronică beneficiază de hemodializă, dar supraviețuirea este mai mică decît a bolnavilor dializați pentru alte afecțiuni (33 ; 60). Supraviețuirea la 5 ani a unei serii de bolnavi cu L.E.D dializați este de 58,6%, față de cea a bolnavilor fără L.E.D., care este de 88,2%.

Analiza cazurilor cu nefropatie lupică în stadiul uremic permite lui H. Ziff și colab. (81) următoarele constatări, pe baza experienței personale și a literaturii consultate : în cursul stadiului final de nefropatie lupică, semnele nerenale se ameliorează sau dispar, iar sindromul biologic se ameliorează de asemenea mult. În 28 de cazuri cu nefropatie lupică terminală, numai 3 cazuri aveau semne de evolutivitate lupică de laborator și artralgii. În timpul stadiului uremic intervine o remisiune spontană a sindromului lupic în 10% din cazuri și în 29% din seria lui Coplon, cu care autorul face comparație.

Serul uremic inhibă blastogeneza în sîngele periferic la concanavalina A și fitohemaglutinină, crește acțiunea celulelor supresive.

Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu nefropatie lupică în stadiul uremic dializați la Dallas Kidney Disease Center a fost de 67%, față de 55% supraviețuire la dializați pentru alte boli renale.

Transplantul renal este bine tolerat : din 12 pacienți care au menținut grefa 5,2—9,2 ani cu imunosupresie convențională, 6 au avut o funcție renală medie spre bună. Acest fapt îl face pe autor optimist în legătură cu transplantul renal în nefropatia lupică, dar el citează și părerî opuse ; Brown, de exemplu, nu propune transplantul renal acestor bolnavi. Reacția de rejet nu are particularități față de alte grefe.

Pentru *manifestările sanguine* din L.E.D. există cîteva mențiuni speciale, și anume : răspunsul lor la corticosteroizi este în general favorabil, dar în acele cazuri corticorezistente în care predomină sechestrarea splenică, se poate practica splenectomia (51).

Frentizolul, substanță din grupul fenilureei [1-(6 metoxi-2-benzotiazolil)-3 feniluree] influențează favorabil în mod deosebit trombocitopenia din L.E.D. și purpura trombocitopenică idiopatică, dar efectele secundare grave (infarct intestinal, alterarea testelor hepatice) fac să

Scanned with OKEN Scanner

aibă indicații foarte restrînse, numai la cazuri care n-au fost influențate de corticoizi sau de alte tratamente imunosupresive (64).

Vascularita digestivă, generatoare de tablouri anatomoclinice grave (ocluzii, hemoragii, ulcerații, perforații) pune probleme terapeutice speciale atît din punct de vedere nutrițional, cît și medicamentos (13). Plasmafereza nu a împiedicat vascularita cu necroză hemoragică de sigmoid. Ciclofosfamida a dat rezultate slabe. Starea de denutriție severă (cu anorexie și malabsorbție) a determinat efectuarea alimentației parenterale, care poate fi sursa septicemiei și steatozei hepatice ; nutriția enterală este bine tolerată în perioadele de remisiune, dar este ineficace în puseurile evolutive. Bolnavii, de obicei tratați cu doze mari de cortizon, în fața actului chirurgical impus de complicații, au riscuri deosebite.

În cazurile de L.E.D. cu *defecte complexe de coagulare* prin anticoagulanți circulanți (3 ; 57), diagnosticarea acestora este adesea laborioasă și dificilă și diateza hemoragică impune abținerea de la biopsia renală. În cazul în care sînt prezente manifestări clinice, corticoterapia nu este totdeauna în măsură să le influențeze favorabil, fiind nevoie de administrarea factorilor de coagulare proaspeți, a căror obținere este adeseori dificilă, iar tratamentul nu totdeauna lipsit de risc.

Apariția sindroamelor lupice după *administrarea de medicamente* ridică o serie de probleme în terapeutica actuală.

Alături de procainamidă, hidralazină și alfa-metildopa, bine cunoscute și studiate ca medicamente inductoare de lupus și de alte tulburări imunologice (8 ; 44 ; 65), există o serie de date noi care arată că alterări de acest tip pot apărea în cursul tratamentului cu sulfasalazină în rectocolita ulceroasă (19), chinidină (54 ; 83 ; 84) și beta-blocante (76).

Aceste din urmă droguri au determinat sindrom lupic în 28 de cazuri pînă în 1984, ceea ce reprezintă o cifră neimportantă, comparativ cu larga lor utilizare în practică.

Toate aceste sindroame dispar la oprirea medicației inductoare și numai puține cazuri necesită tratament cortizonic pînă la rezolvarea simptomatologiei. De interes deosebit din punctul de vedere al patogeniei lupusului eritematos diseminat în general sînt mecanismele implicate în apariția lupusului indus prin medicamente, și anume : predispoziția genetică, reactivitatea încrucișată cu un antigen nuclear, inhibarea generării sau funcției celulelor T supresoare sau/și interacțiunea medicamentelor cu limfocitele, cu inducerea limfocitopeniei.

Sclerodermia difuză. În tratamentul sclerodermiei difuze se folosesc mijloace terapeutice simptomatice, dar acestea sînt destul de nesatisfăcătoare la ora actuală (1 ; 46 ; 67).

Medicația vasoactivă, adresată îndeosebi tulburărilor circulatorii — fenomenului Raynaud și diminuării permanente a fluxului sanguin — are efecte trecătoare. Reserpina *per os* sau intraarterial ameliorează circulația periferică acționînd poate și prin depletisarea terminațiilor nervoase de noradrenalină. Alături de ea s-au încercat : guanetidina, alfa-metildopa, fenoxibenzamina, acidul nicotinic, procaina, griseofulvina, cu același scop de a îmbunătăți circulația periferică, dar cu rezultate slabe.

Scanned with OKEN Scanner

Nifedipina, care are efect favorabil asupra bolii Raynaud idiopatice, are o acțiune mult mai slabă în fenomenul Raynaud din sclerodermie și din alte boli de colagen (48 ; 52 ; 88). Simpatectomia produce și ea ameliorări trecătoare (46 ; 69). Unii chirurgi au rezultate mai bune după simpatectomia digitală (69), dar semnalează că vindecarea este mai dificilă în sclerodermie, ca și la bolnavii tratați în prealabil cu cortizon.

În cadrul tulburărilor microcirculației din această boală, studiul metabolismului serotoninei a permis evidențierea unor receptori 5 HT_2 specifici, al căror antagonist — ketanserina — produce o creștere bruscă a fluxului sanguin în circulația periferică (46 ; 72) și sînt în curs cercetări pentru găsirea unui preparat oral, în vederea folosirii sale pe termen lung.

Folosirea *medicației antiplachetare* (aspirina în doze mici și dipiridamolul) se adresează modificărilor endoteliale și activării plachetare, consecutive, care au fost demonstrate în sclerodermie.

Prostaglandinele PGI_1 și PGE_1 pot ameliora microcirculația, acționînd atît pe ameliorarea fluxului sanguin, cît și pe deformabilitatea eritrocitară. Vîscozitatea crescută și prin creșterea fibrinogenului sanguin (aceasta fiind implicată în accentuarea ischemiei tisulare prin depuneri de fibrină pe pereții vasculari) este combătută prin perfuzii de dextran cu greutate moleculară joasă, precum și prin terapia de creștere a fibrinolizei cu ajutorul Stanazololului — steroid androgen nevirilizant, cu care se fac studii încă din 1978 de către Jarret și colab. (cit. de 46).

Medicamentele *antiinflamatorii nesteroidiene* — salicilații, indometacina, derivații de acid propionic — ajută numai la diminuarea durerii și au efect trecător.

Antimalaricele de sinteză sînt ineficace, iar corticoizii sînt formal contraindicați pe cale generală, afară de cazul cînd administrarea lor este impusă de existența miozitei (1 mg/kilocorp/zi) și de atingerea pulmonară extensivă (0,5—1 mg/kilocorp/zi). Administrarea lor înrăutățește insuficiența renală sau o relevează, cînd este latentă.

Cortizonicele se pot administra însă local, în unguente, în asociere cu lanolină sau glicerină, pentru menținerea supleței pielii. Nu s-au obținut rezultate cu pomezi cu heparinoizi și hialuronidază, care se credea că pot antrena depolimerizarea țesutului conjunctiv.

Imunosupresivele nu se întrebuințează, avînd o acțiune favorabilă neglijabilă, comparativ cu efectele nedorite mult mai numeroase.

Medicamentele antifibrotice — colchicina — 1—2 mg/zi și d-penicillamina 350—900 mg/zi au dat rezultate contradictorii. Colchicina inhibează sinteza colagenului de către celule și activează colagenaza ; are rezultate bune la aprecierea lor după 6 luni, dar nule pe termen mai lung. D-penicillamina afectează stabilitatea și maturarea colagenului, făcînd molecula ma ușor metabolizabilă. Rezultatele terapeutice sînt incerte ; chiar dacă se obține un grad de mobilitate a pielii, nu are efecte asupra determinărilor viscerale și vasculare.

Nu există tratament specific al complicațiilor renale : dializa renală are rezultat mediu temporar, iar în hipertensiunea malignă, care

Scanned with OKEN Scanner

nu răspunde nici la droguri, nici la dializă, s-au obținut unele ameliorări prin binefrectomie. În tratamentul hipertensiunii arteriale se preferă substanțe care nu modifică circulația renală, alături de diuretice și beta-blocante.

Se mai folosesc agenți chelatori ca EDTA, care determină regresiunea calcinozei asociate. Tratamentul alterărilor digestive este tot simptomatic și întîmpină mari dificultăți (14), mai ales cînd este vorba de ulcere, ocluzii, hemoragii și perforații.

Plasmafereza s-a încercat și în sclerodermie, cu ameliorări de scurtă durată (86).

Dermatopolimiozitele. Dermatopolimiozitele sînt un grup de afecțiuni a căror etiologie este de asemenea necunoscută, dar în care s-au descris o serie de mecanisme disimunitare, reprezentate de prezența de autoanticorpi dirijați contra antigenului nuclear PM_1 (care diferă de antigenele Sm și RNP descrise în alte conectivite), de anticorpi antimioglobină (specifici acestor boli), de anticorpi antimiozină ; se mai citează citotoxicitatea limfocitelor acestor bolnavi față de celulele musculare în cultură (9 ; 38 ; 41). Există numeroase condiții în care se dezvoltă un tablou clinic de dermatomiozită și cea mai interesantă este asocierea acesteia cu cancerul cu diferite localizări (5 ; 15 ; 42 ; 68), în care se pare că legătura celor două afecțiuni nu este întîmplătoare, ci ar putea fi explicată prin : efectul toxic al unei sau unor substanțe secretate de țesutul tumoral asupra mușchiului, o reacție de hipersensibilitate întîrziată printr-o eroare a sistemului imunitar sau printr-un antigen identic care se găsește în celulele tumorale și mușchi sau, în sfîrșit, printr-o cauză identică, ce determină două efecte independente (5).

Dermatomiozita mai apare în asociere cu hepatita B sau alte dezordini imunitare și colagenoze ca : poliartrita reumatoidă (32), ciroza biliară primitivă (27) și altele.

Cu excepția dermatomiozitei paraneoplazice, care precedă sau se dezvoltă paralel cu o tumoare și este favorabil influențată de ablația sau tratamentul acesteia cu agenți oncospecifici, tratamentul dermatomiozitei constă în *corticoterapie,* în doze mari, echivalente a 1—2 mg/kilocorp, tratament de elecție aplicat în ultimii 20 de ani. S-a încercat asocierea cu citotoxice — în special metotrexat 5—50 mg/săptămînă intravenos, în scopul de a diminua dozele de corticoizi, dar nu sînt rezultate superioare. De asemenea, s-a încercat plasmafereza, dar ameliorările n-au fost de durată. Determinările pulmonare de tipul alveolitei fibroase difuze asociate dermatomiozitei nu sînt influențate de corticoizi, prognosticul lor fiind sumbru și numai puține cazuri se pot ameliora cu ciclofosfamidă (30).

Deosebit de interesantă este apariția dermatomiozitei în cursul tratamentului cu d-penicillamină (18 ; 20 ; 80) ; aceasta determină o reacție adversă mediată autoimun, cu dezvoltare de autoanticorpi ca și în L.E.D. indus de medicamente, care se remite după întreruperea drogului, uneori necesitînd administrarea de corticosteroizi.

Poliarterita nodoasă. Poliarterita nodoasă este una din afecțiunile de colagen al căror prognostic, după unii autori (30 ; 43), s-a îmbună-

Scanned with OKEN Scanner

tățit în ultimii 10 ani datorită introducerii cvadruplei terapii, adică asocierea de corticoizi, azatioprină, dipiridamol și anticoagulante, supraviețuirea fiind mai lungă decît la tratamentul cortizonic izolat. Acest tratament complex este justificat de concepția patogenetică a bolii prin complexe imune, la care concură și tendința la tromboză din vasele afectate și agregarea plachetară aferentă.

Există însă și opinii despre faptul că tratamentul cu corticoizi, în asociere cu citotoxicele, nu schimbă cursul bolii și că în ultimii 15 ani prognosticul bolii nu s-a schimbat deloc (17).

Tratamentul cortizonic nu are particularități, ci se face cu prednison 60 mg/zi, divizat în mai multe prize, pînă la controlul activității bolii și cu scădere lentă pînă la o doză minimă utilă de 10—15 mg/zi. Citotoxicele se prescriu cînd dozele de întreținere de prednison sînt prea mari, cînd la tendința de scădere reveneau simptomele bolii sau chiar de la început, în formele foarte severe.

În cazul asocierii poliarteritei nodoase cu fibroza retroperitoneală (43), în care se ridică problema unei eventuale patogenii comune, s-au obținut rezultate favorabile cu imunosupresie intensivă, după următoarea schemă de tratament : prednisolon 150 mg, cu reducere la 20 mg pe zi în timpul unei perioade de 10 zile + azatioprină 150 mg/zi + globulină antilimfocitară 750 mg pe zi în perfuzie 15 zile, urmată de terapie de întreținere : prednisolon 20 mg/zi și azatioprină 150 mg/zi, care se pot reduce în funcție de activitatea bolii.

Bibliografie

1. AKCAŞU A., ÖZÜNER Z. — *Hexagone*, 1980, 2, 6—14.
2. ALBERT D. A., HADLER N. M., ROPES M. W. — *Arthritis Rheum.*, 1979, *22*, 945—953.
3. BAILEN A., DE LE TORRE S., DURAN J. R., BOTELLA C. — *Sangre*, 1984, 2, 105—110.
4. BALOW J. E., AUSTIN III H. A., MUENZ L. R., JOYCE K. M., ANTONOVYCH T. T., KLIPPEL J., STEINBERG A. D., PLOTZ P. H., DECKER J. L. — *New Engl. J. Med.*, 1984, *311*, 491—496.
5. BARNES B. E. — *Ann. intern. Med.*, 1976, *84*, 68—76.
6. BAUDRIHAYE M. F. — *Rev. méd. Liège*, 1984, 13—14, 566—577.
7. BÎLBÎE V., POZSGI N. (sub red.) — Bacteriologia medicală, vol. I, Ed. medicală, București, 1984.
8. BLUESTEIN H. G., ZVAIFER N. J., WEISMAN M. H., SHAPIRO R. F. — *Lancet*, 1979, *8 147*, 816—824.
9. BOHAN A., PETER J. B., BOWMAN R. L., PEARSON C. M. — *New Engl. J. Med.*, 1975, *292*, 344—347.
10. BOUILLENNE C., ANDRÉ A. — *Rev. méd. Liège*, 1983, 4, 127—136.
11. BOURKE B. E. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1982, *75*, 47—50.
12. BOYCE W. W., HOLDSWORTH R. S., THOMSON N. M., ATKINS R. C. — *Med. J. Aust.*, 1984, *140*, 775—779.
13. BRINGER J., RICHARD J. L., RIBSTEIN J., BARNEON G., DE SÉGUIN CH., BÉRAUD J. J., SAUTOT G., MARCHAL G., MIROUSE J. — *Rev. Méd. Int.*, 1981, 1, 61—66.

Scanned with OKEN Scanner

14. CARVELLI P., MATRONOLA V., RINALDI V. M., FALCETTI E., BUȘI ELISA — *Clin. Ter.*, 1983, *105*, 499—505.
15. CHARTRON P., BÉRAUD A., VINCENT M. A., LAPIERRE H. — *Nancy et de l'Est*, 1984, *23*, 549—552.
16. CHLUD K. — *Ther. Woche*, 1979, *41*, 6 744—6 792.
17. COHEN R. D., CONN D. L., ILSTRUP D. M. — *Mayo Clin. Proc.*, 1980, *55*, 146—155.
18. CRICKX B., BELAICH S. — *Rev. Prat.*, 1982, *32*, 2 405—2 409.
19. CRISP A. J., HOFFBRAND B. I. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1980, *73*, 60—61.
20. CUCHER B. G., GOLDMAN A. M. — *Ann. Intern. Med.*, 1976, *85*, 615—616.
21. DA FRIES J. F., McDEVITT H. D. — *Clin. Ther.*, 1983, *109*, 371—372.
22. DAMAS J. — *Rev. méd. Liège*, 1982, *24*, 856—861.
23. DIMITRIU C. GH. — Bolile colagenului, Ed. medicală, București, 1968.
24. DUPONT M. P., BOUCHET J. L., GUILLON J. — *Bordeaux méd.*, 1983, 16, 853—857.
25. ELLIOT R. W., ESSEN HIGH D. M., MORLEY A. R. — *Brit. med. J.*, 1982, 6 323, 1 160—1 163.
26. ENGEL W. K., DE VIVO D. C., WARNOLTS J. R. — II International Congress on muscle diseases. International Congress Series No. 237, *Excerpta Med.*, 1971, 59—71.
27. EPSTEIN O., BURROUGHS A. K., SHERLOCK SHEILA — *J. Roy. Soc. Med.*, 1981, *74*, 456—458.
28. FANTINI F. — *Clin. Ter.*, 1983, *109*, 354—361.
29. FELSON D. T., ANDERSON JENNIFER — *New Engl. J. Med.*, 1984, 24, 1 528—1 534.
30. FERNANDES L., GOODWILL C. J. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1979, *72*, 777—779.
31. FINCKH E. S. — *Med. J. Aust.*, 1983, 2, 55—56.
32. FUKUI T., KONDO H., KASHIWASAKI S. — *Ryumachi*, 1984, *24*, 44.
33. GABRIEL R. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1984, 77, 595—602.
34. GOLDING D. N. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1984, 77, 526—527.
35. GUILLAUME B., MOLINIE P., LUTON J. P. — *Rev. Prat.*, 1980, 30, 2 141—2 143.
36. GWYN WILLIAMS D. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1979, 72, 729—734.
37. HALL B. M. — *Med. J. Aust.*, 1984, *140*, 758—759.
38. HALLESON P. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1982, 75, 33—38.
39. HAMBLIN T. J., SMITH D. S., STEVEN M. M. — *Lancet*, 1980, 1, 662.
40. HARMON C. E., PORTANOVA J. P. — *Clin. Rheum. Dis.*, 1982, 8, 121—135.
41. HENDRIKSSON N. G., SANDSTEDT P. — *Acta neurol. scand.*, 1982, *65*, 280—300.
42. HOLDEN C. A., DAVIS R. W., MAC DONALD D. M. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1983, *76*, 787—789.
43. HOLLINGWORTH P., DENMAN A. M., BUMPEL J. M. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1980, *73*, 61—64.
44. HOMBERG J. C., ABUAF N., PLOUIN P. F., HENARD J., FILLASTRE J. P. — *J. Pharmacol.*, 1983, 14, 61—66.
45. HUGHES G. R. V. — *Brit. J. med.*, 1979, 6 197, 1 019—1 023.
46. JAYSON M. I. V. — *J. Roy. Soc. Med.*, 1983, *76*, 635—642.
47. JUNGERS P., DOUGADOS M., TRON F., LESAURE P., LEIBOWITCH J., NOEL L. H., BACH J. F. — *Nouv. Presse méd.*, 1980, *9*, 2 329—2 342.
48. KAHAN A., WEBER S., AMOR B., SAPORTA L., HODARA M., DEGEORGES M. — *Rev. Rhum.*, 1982, 5, 337—343.
49. KAWAI S., ICHIKAWA Y., HOMMA M. — *Ryumachi*, 1984, *24*, 32—38.
50. KELLEY W. N., HARRIS E. D., RUDDY S., SLEDGE C. B. — Textbook of Rheumatology, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, Londra, Toronto, 1981.
51. DE KORWIN J. D., AYMARD J. P., COLOMB J. N., WITZ F., LEDERLIN P., HERBEUVAL R. — *Ann. méd. Nancy, Est*, 1980, *106*, 1 185—1 189.
52. — LANGERON P. — *J. Sci. méd. Lille*, 1981, 4, 97—100
53. LANZER G. — *Med. Welt*, 1984, *35*, 552—557.
54. LAVIE C. J., QUINET R. J., BIUNDO J., WAXMAN J. — *Arthritis Rheum.*, 1983, *26*, 570—573.
55. LINKER ISRAELI MARIANA, BAKKE A. C., KITRIDOU R. C., GENDLER SIMONA, GILLIS S., HORWITZ D. A. — *J. Immunol.*, 1983, *6*, 2 651—2 655.

Scanned with OKEN Scanner

Progrese recente în tratamentul hepatitelor cronice

R. OANCEA

Hepatitele cronice ridică probleme grele de tratament atît prin frecvența, cît mai ales prin variabilitatea lor. Ultimii 10 ani sînt marcați prin descoperiri care permit o abordare terapeutică mai rațională și deschid perspective interesante pentru viitor.

Termenul de hepatită cronică nu cuprinde o entitate patologică omogenă. Este vorba de o noțiune generală, ce grupează mai multe forme de hepatite, puțin cunoscute, ce diferă prin etiologie și patogenie. Entitatea nosologică de hepatită cronică reunește alterări inflamatorii ale parenchimului hepatic, confirmate prin examenul histologic și prin modificări corespunzătoare ale datelor biologice și clinice care persistă, fără ameliorare importantă, mai mult de 6 luni (23).

Etiologia și patogenia hepatitelor cronice sînt, încă, incomplet clarificate. Spectrul larg al prezentării clinice, răspunsul variabil la tratament și prognosticul foarte diferit sprijină ipoteza că hepatita cronică are o etiologie multifactorială (19). Cauza cea mai frecventă, cel puțin în țara noastră, este infecția virală cronică, în special cu virusul hepatitei B (22).

Date noi de etiologie și histologie au permis o clasificare mai precisă a hepatitelor cronice, ceea ce a făcut posibilă, în ultimii ani, obținerea unei ameliorări apreciabile a prognosticului și tratamentului, cel puțin pentru unele forme de hepatită cronică (6 ; 9). Probabil că, grație cunoașterii mai aprofundate a cauzelor și patogeniei acestei boli, tratamentul va fi mult îmbunătățit în viitor. Problema care se pune astăzi pentru clinician este de a distinge printre bolnavii de hepatită cronică pe cei care ar putea beneficia de un tratament de ameliorare sau poate chiar de vindecare.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea hepatitelor cronice se bazează pe criterii etiologice și histologice (tabelul 60).

TABELUL 60

Clasificarea hepatitelor cronice

I. — *Criteriul etiologic*
   1. *Hepatitele cronice virale*
      a) Hepatita cronică de tip B
      b) Hepatita cronică non-A, non-B
   2. *Hepatitele cronice non-virale*
      a) Hepatita cronică autoimună
      b) Hepatita cronică alcoolică
      c) Hepatita cronică produsă de medicamente
      d) Hepatita cronică asociată cu :
         — deficitul în alfa-l-antitripsină
         — boala Wilson

II. — *Criteriul histologic*
   1. *Hepatitele cronice persistente*
      a) Hepatita cronică persistentă, formă obișnuită
      b) Hepatita cronică lobulară
      c) Hepatita cronică septală
   2. *Hepatitele cronice active (agresive)*
      a) Hepatita cronică moderat activă
      b) Hepatita cronică intens activă

Aspecte privind etiopatogenia hepatitelor cronice

Formele de hepatită cronică de origine virală sînt consecința unei infecții virale de tip B sau a unei infecții virale non-A, non-B. Hepatita virală de tip A a fost și ea incriminată în producerea hepatitei cronice, dar după datele actuale nu se poate afirma evoluția cronică a hepatitei virale de tip A. Dezvoltarea tehnicilor serologice va permite investigarea în continuare a acestei ipoteze (22).

Hepatita cronică virală de tip B ocupă un loc important în etiologia hepatitelor cronice. Virusul hepatitei B (VHB) (particula Dane) este un virus ADN, constituit dintr-un înveliș extern sau antigen de suprafață (AgHBs) și o parte centrală sau AgHBc. În interiorul părții centrale sau nucleocapsidei se găsește informația genetică a virusului sub forma unei molecule circulare de ADN, o enzimă specifică, ADN-polimeraza și un antigen e (AgHBe).

Prezența *marker*-ilor hepatitei virale B în ser este esențială pentru diagnosticul și tratamentul hepatitei cronice active de tip B. Acești *markeri* serologici sînt : antigenul HBs (antigenul de suprafață al hepatitei B), antigenul HBe (component al particulei Dane), activitatea ADN-polimerazei, precum și anticorpii anti-antigen HBs, anti-antigen HBe și împotriva antigenului central (anti-HBc).

Punerea în evidență în ser a AgHBe și ADN-polimerazei sînt martorul prezenței de particule Dane circulante (VHB-ADN). În absența AgHBs, *marker*-ul cel mai fiabil al replicării virale rămîne totuși VHB-ADN. Faza de replicare, care uneori poate dura multă vreme (luni sau

Scanned with OKEN Scanner

ani), este urmată de seroconversie AgHBe/AcHBe și AgHBs/AcHBs, care, în general, este interpretată ca semnul unei eradicări a virusului (33). Apariția anticorpilor anti-HBe (AcHBe) este însoțită de negativarea ADN-polimerazei (12). Semnificația anticorpilor anti-HBc (AcHBc) este mai complexă și implică titrarea și tipajul lor. Menținerea prelungită a unui titru crescut al AcHBc este expresia unei replicări virale, indiferent dacă acești anticorpi sînt izolați sau asociați cu anticorpi anti-HBs (AcHBs) (13). Antigenul HBc (AgHBc) poate fi pus în evidență prin imunofluorescență în hepatocitele bolnavilor cu hepatită cronică activă. Acești bolnavi au concentrații crescute de anticorpi anti-HBc.

Aproximativ 90% din hepatitele acute virale de tip B se vindecă fără sechele. Doar 10% din ele se cronicizează, din care 2—4% îmbracă aspectul de hepatite cronice active (22 ; 28). Din totalul de 10% hepatite acute virale B care ulterior fac hepatite cronice, 70% sînt hepatite cronice persistente și 30% hepatite cronice active-agresive.

Detectarea antigenelor și anticorpilor HBs, HBe și HBc în sîngele sau ficatul a 30—50% din bolnavii cu hepatită cronică demonstrează intervenția virusului hepatitei B în geneza unui număr important de cazuri din această afecțiune. Leziunile hepatice depind de interacțiunea factorilor virali și imunologici. Virusul hepatitei B nu este citopatogen. Leziunile hepatice sînt rezultatul intervenției proceselor imunitare celulare, care sfîrșesc cu eliminarea celulelor infectate. Hepatita cronică corespunde la o reacție imună deficitară, care nu permite întreruperea infecției. Leziunile hepatice produse de virusul hepatitei B, virus noncitopatogen, sînt rezultatul unui conflict imunitar analog, în unele privințe, cu un rejet cronic de grefă. Antigenele implicate ca țintă a răspunsului imun sînt, în principal, reprezentate de AgHBs existent la suprafața hepatocitelor infectate. Antigenele hepatocitare și mai ales un antigen specific al ficatului (*Liver Specific Protein*, LSP) pot de asemenea servi ca țintă a agresiunii imunitare, transformînd astfel o afecțiune virală într-o boală de tip autoimun.

Persistența virusului hepatitei B și antigenelor sale produce alterări ale stării imunologice a gazdei, mai ales depresia imunității mediate celular, cu alterarea funcției limfocitelor T. Nici virusul hepatitei B însuși și nici antigenele sale nu sînt răspunzătoare de producerea hepatitei cronice AgHBs pozitive, ci reacțiile imune față de prezența antigenelor virusului hepatitei B. Diferite studii experimentale (10 ; 11) arată că în faza cronică a bolii, alături de limfocitele T intervin și limfocitele K, iar citotoxicitatea lor, ce necesită prezența de anticorpi, ar fi dirijată în principal împotriva antigenelor hepatocitare (LSP). Reacțiile imune de tip celular au rol esențial în patogeneza hepatitei cronice AgHBs pozitive.

Persistența *marker*-ilor virali în timpul evoluției cronice arată eșecul sistemului imunitar față de scopul său principal care este eliminarea virusului. Existența leziunilor hepatice, progresiv distructive, dovedește menținerea agresiunii imunitare, în favoarea unui dezechilibru al factorilor modulatori, de natură și intensitate variabilă. Cunoașterea mai bună a mecanismelor imunitare ce determină cronicizarea hepatitei virale B va permite alegerea unui tratament care să utilizeze cele mai eficace medicamente antivirale și modulatorii ale imunității.

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita cronică non-A, non-B. Alături de virusul B există un grup heterogen, ce comportă mai multe virusuri, care pot fi la originea unei hepatite cronice. Aceste virusuri sînt desemnate prin termenul de virusuri non-A, non-B. Diagnosticul virologic se bazează pe excluderea unei infecții cu virus B. Absența AgHBs a AcHBc și a VHB-ADN constituie criteriul serologic esențial pentru diagnosticul hepatitei cronice non-A, non-B.

Patogeneza hepatitei prin virusuri non-A, non-B este mai puțin bine cunoscută și probabil asemănătoare cu cea prin virusul hepatitei B. Trecerea la cronicizare a hepatitei acute non-A, non-B este mult mai frecventă decît pentru hepatita virală B. Aproximativ 30—50% din hepatitele acute non-A, non-B se cronicizează, mai ales cazurile posttransfuzionale (50%) (26). Din totalul de cazuri ce se cronicizează, aproape 50% sînt hepatite cronice active, restul avînd aspectul de hepatite cronice persistente (16). Evoluția hepatitei cronice active non-A, non-B este relativ benignă și prognosticul bun, la cei mai mulți bolnavi producîndu-se remisiune biologică și histologică spontană (3). Totuși, prognosticul de lungă durată rămîne nesigur, deoarece 10—20% din bolnavii cu hepatită cronică activă non-A, non-B fac ciroză hepatică (3 ; 16 ; 26 ; 27). În stadiul actual al cunoștințelor noastre nu este posibil să vorbim de un tratament particular al acestei forme de hepatită cronică.

Hepatitele cronice de origine non-virală sînt forme relativ mai rare, a căror etiologie este sigur legată de medicamente, consumul de alcool, de boala Wilson și deficitul în alfa-1-antitripsină. Etiologia unui număr mare de hepatite cronice, ca de exemplu a formei denumite autoimună, rămîne necunoscută (8).

Hepatita cronică autoimună se caracterizează prin anomalii imunologice serice accentuate, cum sînt anticorpii antimusculatură netedă, anticorpii antimitocondriali și anticorpii antinucleari, adeseori asociați cu o varietate de manifestări sistemice. Predispoziția genetică particulară este sugerată de frecvența crescută a antigenelor de histocompatibilitate HLA-B și mai ales HLA-DRw 3. Hepatita cronică autoimună are mai multe sinonime în literatură (hepatita lupoidă, hepatita plasmocitară, hepatita Waldenström etc.). Boala are o evoluție extrem de variabilă, dar, de obicei, continuă. Din cauza frecvenței autoanticorpilor, a fost postulată o origine autoimună. Totuși, factorul declanșant este necunoscut. Hepatita cronică activă autoimună este AgHBs-negativă și are concentrații semnificativ mai mari de imunoglobuline serice și diverși *markeri* autoimuni, decît hepatita cronică activă AgHBs-pozitivă. Concluzia care rezultă de aici este că în hepatitele cronice active AgHBs-negative și în cele AgHBs-pozitive pot fi implicate mecanisme imunopatogenice diferite (19 ; 20).

Hepatita cronică alcoolică este produsă de consumul prelungit de alcool. Lezarea hepatocelulară este efectul toxic direct al alcoolului și poate avea loc independent de orice leziune nutrițională asociată. Există o varietate întinsă în severitatea bolii hepatice alcoolice. Tipurile histologice principale includ degenerescența grăsoasă (steatoza hepatică), hepatita alcoolică și ciroza hepatică. Hepatita cronică alcoolică se caracteri-

Scanned with OKEN Scanner

zează histologic prin necroză celulară hepatică, infiltrat inflamator cu celule polimorfonucleare, fibroză extensivă, însoțite de steatoză hepatică variabilă. Aspectul tipic al necrozei celulare îl constituie hialinul alcoolic sau corpusculii hialini citoplasmatici descriși de Mallory. În stadiile avansate ale bolii, infiltratul inflamator poate fi dominat de limfocite și plasmocite. Aspectele histologice ale hepatitei cronice alcoolice sînt diferite de cele ale hepatitei cronice postvirale. Totuși, în hepatita produsă de alcool au fost descrise modificări histologice similare cu cele observate în hepatita cronică activă. Recent a fost pusă în evidență o hiperreactivitate imunologică a limfocitelor de tip T, față de hialinul alcoolic și a fost demonstrată *in vitro* citotoxicitatea limfocitelor T față de hepatocitele ce conțin hialin alcoolic, fapte ce ar putea explica evoluția bolii și trecerea în stadiul de ciroză hepatică (14).

Medicamentele sînt o cauză rară, dar posibilă, a hepatitelor cronice, cu aspecte clinice și histologice similare cu cele ale hepatitei cronice active. Legătura dintre consumul de medicamente și apariția hepatitei cronice pare sigură în caz de izoniazidă, alfa-metildopa, oxifenisatină, nitrofurantoin și metotrexat. Alte medicamente presupuse a produce hepatita cronică, dar încă nedovedite, ar fi paracetamolul, difenilhidantoina, sulfamidele, clorpromazina, fenilbutazona, hidralazina și aspirina. Hepatita cronică apare după expunere scurtă, ca în cazul alfa-metildopei sau poate avea loc după ani de consum al medicamentului, ca în cazul oxifenisatinei. Rolul medicamentelor este încă puțin elucidat; ar putea fi vorba de o toxicitate directă, mai ales pentru oxifenisatină, sau de fenomene de hipersensibilitate, dar trecerea la cronicitate rămîne necunoscută. Bolnavii cu hepatită cronică produsă de medicamente pot avea anticorpi antimusculatură netedă, ca în cazul hepatitei cronice autoimune.

Hepatita cronică a mai fost descrisă în asociație cu deficitul de α-1-antitripsină și în boala Wilson.

În deficitul ereditar de α-1-antitripsină au fost relatate cazuri de hepatită cronică (fibroză hepatică extensivă) ce pot evolua spre ciroză hepatică. Boala este foarte rară. Dozarea α-1-antitripsinei și determinarea fenotipului său sînt hotărîtoare pentru diagnostic (7).

În boala Wilson, hepatita cronică activă poate fi prima manifestare, de obicei la bolnavii în vîrstă sub 30 de ani. Diagnosticul se stabilește pe baza creșterii concentrației de cupru hepatic, scăderii ceruloplasminei serice și existenței inelului corneean (Kayser-Fleisher). Deși boala este rar întîlnită (aproximativ 5% din hepatitele cronice active), ea merită să fie căutată din cauza posibilităților terapeutice particulare (7).

Criteriul histologic permite să definim două forme de hepatită cronică — ale căror evoluție, prognostic și tratament diferă considerabil — hepatita cronică persistentă și hepatita cronică activă (agresivă). Această clasificare prezintă avantajul unei clarități incontestabile și ni se pare superpozabilă clinicii (6; 24).

Hepatita cronică persistentă se caracterizează printr-un infiltrat inflamator limfoplasmocitar, limitat la spațiile porte, cu arhitectură lobulară păstrată, uneori cu necroză focală izolată, nesemnificativă și fibroză minimă intralobulară.

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita cronică activă (agresivă) se definește printr-un infiltrat inflamator limfoplasmocitar, care invadează parenchimul hepatic, prin necroză hepatocelulară intralobulară și fibroză ce poate duce la dezorganizarea arhitecturii lobulare hepatice, uneori cu punți necroticoinflamatorii, fie portoportale fie portocentrolobulare.

Cel mai important pas diagnostic în tratamentul hepatitelor cronice este de a deosebi cele două forme majore de boală, adică hepatita cronică persistentă și hepatita cronică activă(agresivă). Hepatita cronică persistentă este o boală cu evoluție spontan favorabilă, care nu necesită terapie majoră. Hepatita cronică activă este o boală inflamatorie cronică și fibrozantă, cu caracter pronunțat progresiv, care, dacă nu este recunoscută și tratată din timp, duce la ciroză hepatică (8 ; 9).

Aspecte privind tratamentul hepatitelor cronice

Obiectivele tratamentului constau în dispariția sau cel puțin ameliorarea semnelor clinice, biologice și histologice de boală, evitarea evoluției spre ciroză și creșterea duratei de viață. Tratamentul hepatitei cronice ar trebui să aibă drept scop vindecarea bolii. Deși în unele cazuri putem vorbi de vindecare, terapeutica actuală este departe de acest ideal.

Mijloacele terapeutice includ măsuri terapeutice generale, cum sînt regimul alimentar și repausul, și tratamentul medicamentos în care corticosteroizii de sinteză și imunodepresivele (Imuran) alcătuiesc terapia majoră. În ultimul timp se adaugă terapia antivirală și tratamentul de stimulare a sistemului imunologic (7).

Hepatita cronică persistentă are o evoluție spontan favorabilă. Bolnavul trebuie încurajat să ducă o viață normală, cu un regim alimentar normocaloric, echilibrat și bogat în vitamine. Boala are un prognostic bun și cele mai multe cazuri nu necesită nici un tratament, în afară de supraveghere periodică. Tratamentul poate include medicamente hepatoprotectoare (Silimarin, Metaspar, Endonal etc.), coleretice, anabolizante de sinteză și vitamine. Nu se va administra Prednison sau Imuran. În general, terapia este simptomatică și se recomandă să se prescrie cît mai puține medicamente. Simptomatologia clinică și cea biologică se remit în aproximativ 12 luni, dar uneori poate dura mai mult (cîțiva ani). Rezoluția finală a hepatitei cronice persistente se caracterizează prin revenirea la normal a testelor biologice, iar examenul histologic consemnează dispariția infiltratului inflamator. Dacă după un an de evoluție semnele clinice și biologice se mențin sau se accentuează, se recomandă reevaluarea biologică și repetarea biopsiei hepatice, putînd fi în cauză o hepatită cronică activă (19).

Hepatita cronică activă (agresivă) necesită o terapie majoră (corticosteroizi, azatioprină), avînd în vedere beneficiul acestui tratament și prognosticul rezervat al cazurilor netratate. Repausul la pat și spitalizarea depind mult de condiția fizică a bolnavului și vor fi recomandate în perioadele de agravare a bolii. În general, bolnavii cu hepatită cronică activă sînt capabili de o activitate fizică și intelectuală obișnuită, evident adaptată pentru fiecare caz în parte. Atunci cînd este posibil, se

Scanned with OKEN Scanner

va recomanda o viață normală, fără eforturi fizice mari. Alimentația bolnavului va fi cît mai aproape de normal, cu un regim alimentar normocaloric, bine echilibrat și bogat în vitamine. Băuturile alcoolice vor fi interzise.

Terapia cu corticosteroizi și azatioprină, singure sau în asociație, se impune, deoarece atenuează sindromul inflamator biologic și histologic, constant observat în hepatita cronică activă și, astfel, modifică evoluția bolii (5 ; 25 ; 36). Justificarea tratamentului rezidă în posibilitatea — ce pare plauzibilă — ca procesul de cronicizare din hepatită să fie rezultatul unei tulburări imunologice. Există astăzi dovezi multiple că distrugerea hepatocitelor este produsă de activarea sistemului limfocitar, dirijat împotriva elementelor alterate ale mebranei de înveliș a hepatocitelor (18). Mecanismul intim al efectului nociv al activării sistemului imunitar este variabil, în funcție de etiologia bolii. Punerea în evidență a anticorpilor autoimuni, dirijați împotriva antigenelor membranei hepatocitare, pare să confirme faptul că hepatita cronică activă, AgHBs-negativă, este o boală autoimună. Activarea limfocitară este nocivă, pentru că ea contribuie la menținerea și agravarea hepatitei cronice. Ipoteza patogeniei imunologice a bolii justifică terapia imunosupresivă, cel puțin în hepatita cronică autoimună. Denumirea de imunosupresie include acțiunea unor substanțe ce reduc manifestările biologice și histologice produse de activarea patologică a sistemului imunitar, față de țesuturile proprii ale bolnavului. Cele mai bune imunosupresive sînt corticoizii de sinteză, cu acțiune antiinflamatorie și imunodepresivă și azatioprina, substanță citotoxică (19 ; 20 ; 36).

Selectarea bolnavilor pentru tratamentul antiinflamator și imunosupresiv (tabelul 61) se va face ținînd seama de datele clinice, biologice și histologice (25). Biopsia hepatică va fi efectuată înaintea instituirii tratamentului, nu numai pentru precizarea diagnosticului, ci și pentru aprecierea gradului de necroză, inflamație și fibroză (5 ; 35).

TABELUL 61

Selectarea bolnavilor cu hepatită cronică pentru tratamentul imunosupresor

1. *Criteriile clinice*
— durata bolii : peste 6 luni
— simptomatologie clinic manifestă (astenie pronunțată, anorexie, icter, splenomegalie, manifestări sistemice)
2. *Criteriile biologice*
— creșterea mare a aminotransferazelor
— creșterea gamma-globulinelor serice
— anticorpi antimusculatură netedă și alți anticorpi patologici, în concentrații semnificative
— prezența celulelor lupice, hiperbilirubinemie
— scăderea albuminei serice și a *clearance*-ului bromsulfonftaleinei
3. *Criteriile histologice*
— modificări histologice de hepatită cronică agresivă (infiltrat inflamator ce invadează parenchimul hepatic, necroză hepatocelulară întinsă și fibroză, uneori cu punți necroticoinflamatorii)

Scanned with OKEN Scanner

Din toate testele biochimice, aminotransferazele rămîn un indiciu bun al activității bolii și de mare ajutor pentru adaptarea dozelor de corticosteroizi și determinarea duratei terapiei. Criteriile biologice formulate de echipa de la Mayo Clinic (1972) sînt utile pentru decizia terapiei imunodepresive (creșterea aminotransferazelor de 10 ori față de valoarea normală sau de 5 ori normalul plus o concentrație a gammaglobulinelor dublă față de normal) (34). În celelalte cazuri, indicația terapiei imunosupresive se bazează pe evaluarea cu grijă a beneficiului scontat și a efectelor secundare, adeseori severe sau puțin cunoscute, ale unei imunodepresii prelungite. Utilizarea terapiei imunosupresive fără discernămînt, în toate cazurile de hepatită cronică activă, pare să fie nerațională. Trebuie să avem rezerve mai ales la bolnavii asimptomatici, cu o valoare scăzută a transaminazelor și modificări histologice limitate. In astfel de cazuri, se recomandă supravegherea evoluției bolii și controlul parametrilor biologici și histologici, care vor decide instalarea sau nu a terapiei imunodepresive (25).

În tratamentul hepatitei cronice active, Prednisonul poate fi administrat singur sau în combinație cu Imuranul (azatioprina). La nevoie putem apela la monoterapie cu Imuran. Eficacitatea corticoterapiei se bazează pe o experiență clinică bogată și de lungă durată. Dintre antimetaboliții cu acțiune imunosupresivă, numai azatioprina se mai folosește astăzi în tratamentul hepatitei cronice active.

În absența contraindicațiilor, *primul medicament pe care-l administrăm este Prednisonul,* în doză inițială de 50—60 mg pe zi, în prima săptămînă, urmată de o doză de 40 mg pe zi în a doua săptămînă, de 30 mg pe zi în săptămînile a treia și a patra, doza de întreținere fiind de 20 mg pe zi. Doza de întreținere poate fi scăzută treptat, pînă la 10—15 mg pe zi, căutînd doza minimă necesară pentru a menține concentrația transaminazelor la valorile cele mai mici posibile (sub dublul valorilor normale). Pentru a evita efectele secundare, putem administra Prednisonul într-o singură doză, dimineața. Deși perioada de înjumătățire a Prednisonului este scurtă (aproximativ 4 ore), efectul antiinflamator și imunosupresiv asupra limfocitelor T durează 24 de ore și deci doza unică zilnică este eficace în tratamentul acestei boli. Administrarea alternativă a Prednisonului (din 2 în 2 zile) reduce riscul efectelor secundare, dar este mai puțin eficace (5 ; 35).

Evaluarea răspunsului la tratament se face după 3 luni. Dacă rezultatele sînt bune, se continuă tratamentul cu Prednison pînă la remisiunea completă a bolii. În caz contrar sau dacă apar efectele secundare majore ale Prednisonului, se va institui al doilea program terapeutic, cu o doză mică de *Prednison în combinație cu o doză zilnică fixă de Imuran.* In asociere cu corticoizii, azatioprina aduce un beneficiu incontestabil. În doze reduse (50 pînă la 75 mg pe zi), azatioprina permite reducerea la jumătate a dozelor utile de corticoizi și deci limitarea importantă a efectelor secundare în acest tratament de lungă durată. Terapia combinată include 30 mg Prednison pe zi timp de o sătpămînă, 20 mg pe zi în a doua săptămînă, 15 mg pe zi în săptămînile a treia și a patra, doza de întreținere fiind de 10 mg Prednison pe zi, în asociere cu doze constante de Imuran (50—75 mg pe zi), introdus de la începutul trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentului combinat. Asocierea Prednisonului (10 mg pe zi) cu Imuran (50 mg pe zi) ca terapie de întreținere, după o lună inițială cu doze mai mari de Prednison, oferă posibilitatea de stabilizare a bolii, cu riscul unei incidențe scăzute a efectelor toxice medicamentoase. Tratamentul este continuat pînă cînd se obține remisiunea deplină a bolnavului (tabelul 62).

TABELUL 62

Tratamentul hepatitei cronice active

Programul terapeutic ***	*Doza de întreținere*	*Analizele de control*		*Bilanțul biologic hepatic*
		Transaminaze	*Leucocite Trombocite*	
Prednison Prima săptămînă 60—50 mg/zi A doua săptămînă 40 mg/zi Săptămînile a 3-a și a 4-a 30 mg/zi	20—15—10 mg/zi	La 2—3 săptămini timp de 3 luni, apoi la 3—4 luni	La 3 luni, apoi la 6 luni	La 3 luni, apoi la 6 luni
Terapia combinată Prednison+Imuran Prima săptămînă 30 mg/zi + 50—75 mg/zi A doua săptămînă 20 mg/zi + 50—75 mg/zi Săptămînile a 3-a și 4-a 15 mg/zi + + 50—75 mg/zi	Prednison 10 mg/zi + Imuran 50 mg/zi	La 2—3 săptămini timp de 3 luni, apoi la 3—4 luni	La 2 săptămini timp de 3 luni, apoi la 6 săptămini	La 3 luni, apoi la 6 luni
Imuran Doza de atac 2 mg/kilocorp/zi	1 mg/kilocorp/zi	La 2—3 săptămini timp de 3 luni, apoi la 3—4 luni	La 2 săptămini timp de 3 luni, apoi la 6 săptămini	La 3 luni, apoi la 6 luni

*. Durata tratamentului este de 1—2 ani, uneori chiar mai mult, pentru obținerea remisiunii depline a bolii.

** Puncția-biopsie hepatică de control va fi efectuată după 1—2 ani de tratament.

La bolnavii la care Prednisonul nu poate fi administrat nici în doze mici, din cauza contraindicațiilor majore sau atunci cînd apar complicații la terapia steroidă (ulcer, diabet, hipertensiune), se poate apela la *monoterapia cu azatioprină*. Azatioprina este transformată în organism în 6-mercaptopurină, dar comparativ cu această substanță este mai puțin toxică și are acțiune imunosupresivă superioară. Transformarea azatioprinei în 6-mercaptopurină se face în ficat. În cazul monoterapiei, Imuranul se administrează în doze de atac de 2 mg/kilocorp/zi, doza de întreținere fiind de 1 mg/kilocorp/zi. Dozele mari de 3—5 mg/kilo-

Scanned with OKEN Scanner

corp/zi nu pot fi folosite din cauza toxicității medulare și hepatice. În tratamentul hepatitei cronice active, monoterapia cu Imuran este mai puțin eficace și este utilizată doar în condițiile în care nu se poate administra Prednison singur sau în terapia combinată. Schemele de tratament propuse nu sînt decît indicative. Programele terapeutice și dozele folosite trebuie adaptate pentru fiecare bolnav în parte, în raport cu rezultatele obținute și toleranța bolnavului (19 ; 20).

Pentru *aprecierea eficacității tratamentului* și pentru decelarea efectelor toxice secundare, este necesară efectuarea repetată a examenului clinic al bolnavului și a testelor biologice de control. Dozarea aminotransferazelor se va efectua la 2—3 săptămîni interval, timp de 12 săptămîni, iar în cazul administrării Imuranului, se va cere leucograma și numărul trombocitelor la interval de 2 săptămîni, pentru primele 12 săptămîni. Primul bilanț biologic complet va fi efectuat la 3 luni și ulterior din 6 în 6 luni. Dacă eficacitatea și inocuitatea dozelor de întreținere sînt stabilite, dozarea aminotransferazelor se poate face la 3—4 luni, iar numărătoarea leucocitelor și trombocitelor, la 6 săptămîni. Biopsia hepatică de control trebuie să fie făcută după ce boala este considerată inactivă din punct de vedere al criteriilor clinice și biologice, de obicei după 1—2 ani de tratament.

Tratamentul antiinflamator și imunosupresor trebuie urmat timp de 1—2 ani, uneori chiar mai mult, pentru obținerea unei remisiuni depline a bolnavului. Remisiunea include dispariția semnelor clinice și biologice, cu revenirea la normal a modificărilor histologice sau prezența unui tablou histologic de hepatită cronică persistentă (uneori, ciroză hepatică inactivă) (21). Tulburările biologice și mai ales simptomatologia clinică cedează mai rapid la tratament (în 6 pînă la 12 luni), dar normalizarea sau stabilizarea modificărilor histologice necesită o durată mai mare de tratament (aproximativ 2 ani). Remisiunea trebuie confirmată, în toate cazurile, prin biopsie hepatică. Atunci cînd remisiunea este obținută, dozele de medicamente trebuie să fie scăzute treptat, într-un răstimp de aproximativ 6 săptămîni. Prednisonul se reduce progresiv pînă la doze de 2,5 mg pe zi, în săptămînile a 5-a și a 6-a, cînd se oprește. Dozele de Imuran se scad la 25 mg pe zi, în ultimele 3 săptămîni, după care tratamentul se întrerupe.

Terapia actuală ne oferă posibilitatea, în cele mai multe cazuri, de stabilizare a bolii și de creștere semnificativă a duratei de viață. În 70—80% din cazurile de bolnavi cu hepatite cronice active tratate corect, se obține o remisiune a semnelor clinice și biologice, ca și o regresiune a leziunilor histologice, cel mai adeseori sub forma unei transformări în hepatită cronică persistentă. După întreruperea tratamentului, de obicei în primele 6 luni, pot surveni recidive, în aproximativ 50% din cazurile care au răspuns favorabil ; acestea necesită reluarea tratamentului după aceeași schemă folosită în episodul inițial de boală. Bolnavii ale căror aspecte histologice hepatice au revenit complet la normal și nu fac recidive pînă la 5 ani după întreruperea tratamentului pot fi considerați vindecați (25).

Hepatita cronică activă virală, AgHBs pozitivă. Tratamentul hepatitei cronice active de origine virală B, a suferit transformări mari în

Scanned with OKEN Scanner

ultima decadă, mai ales în ultimii 5 ani. Deși această problemă importantă de hepatologie nu este definitiv clarificată, datele actuale permit să întrevedem o rezolvare în viitorul apropiat.

Utilizarea corticoizilor de sinteză și a imunosupresivelor în tratamentul hepatitelor cronice active se bazează pe studii multiple, efectuate mai ales în perioada 1968—1974, care au consemnat ameliorarea parametrilor clinici, biologici și histologici, precum și creșterea duratei de viață a bolnavilor tratați (34; 40). Toate aceste studii au fost efectuate înainte de a se face deosebirea dintre hepatita cronică activă de origine virală și hepatita cronică autoimună. Efectele corticoterapiei au fost apreciate global, rezultatele pozitive fiind denaturate de răspunsul favorabil la tratament al hepatitei cronice autoimune (15; 30). În țările anglo-saxone, unde s-au efectuat aceste studii, hepatita cronică autoimună este frecventă, în vreme ce hepatitele cronice de origine virală sînt reduse numeric.

Analizele retrospective au arătat că numai hepatitele cronice active AgHBs negative reprezintă o indicație pentru tratamentul cu Prednison, singur sau asociat cu azatioprină. Dintre ele, forma autoimună a hepatitei cronice răspunde cel mai bine la acest tratament. În țara noastră, hepatita cronică autoimună este mai rară, în vreme ce formele virale sînt frecvente.

Cercetările efectuate în ultimii 5 ani tind să scoată în evidență ineficacitatea tratamentului cu Prednison și azatioprină în hepatitele cronice active de origine virală și chiar agravarea lor. În unul din aceste studii (17), corticoterapia a avut efecte negative asupra evoluției clinico-biologice a bolnavilor cu hepatită cronică activă virală, cu creșterea numărului de recidive, accentuarea tulburărilor biologice și frecvența mai mare a complicațiilor. Un alt studiu (41), de apreciere histologică, pune în evidență după corticoterapie creșterea concentrațiilor de AgHBs și AgHBc în celulele hepatice, accentuarea necrozei parcelare progresive *(piecemeal necrosis)*, fără să modifice inflamația portală și intralobulară, fibroza hepatică și nici progresiunea către ciroză. Rezultatele nefavorabile sînt consecința imunosupresiei, care împiedică eliminarea virusului de către sistemul imunitar și favorizează replicarea virală. În timpul tratamentului cu Prednison cresc concentrațiile serice ale *marker*-ilor de replicare virală (AgHBs, AgHBe, ADN-polimeraza) (32), iar după întreruperea corticoterapiei se remarcă diminuarea acelorași *markeri* virali, urmată de seroconversie AgHBe/AcHBe și de scăderea concentrației de aminotransferaze (29).

După datele actuale, Prednisonul și Imuranul nu mai au justificare în tratamentul hepatitelor cronice active AgHB pozitive. Mai ales formele AgHBe pozitive sînt deosebit de rezistente sau se agravează după acest tratament. De aici, ușor de înțeles importanța diagnosticului diferențial al hepatitelor cronice și stabilirea formei etiologice, care este hotărîtoare pentru instituirea tratamentului.

Tratamentul actual al hepatitelor cronice active $AgHB_s$ și $AgHB_e$ pozitive tinde să se bazeze pe *medicația imunostimulantă și antivirală*, care ar constitui singura terapie etiologică rațională și care se pare că s-a dovedit eficace.

Scanned with OKEN Scanner

Medicația imunostimulantă sau imunomodulatorie stimulează răspunsul imun și favorizează eliminarea celulelor infectate. Include medicamente antigen specifice *(factorul de transfer, anticorpii anti-HBs și ARN imun)*, ce potențează electiv răspunsul imun față de un antigen dat și de medicamente nespecifice *(Levamisol, B.C.G., Cianidanol, adjuvantul Freund)*, care amplifică nespecific reactivitatea imunologică.

Factorul de transfer, un polipeptid extras din leucocitele bolnavilor vindecați de hepatită acută virală B, a produs ameliorarea clinică și histologică precum și negativarea AgHBs (31), rezultate care nu au fost confirmate de alte studii.

Imunostimularea nespecifică cu *Levamisol* a dus la ameliorarea funcției limfocitelor T, cu o rată crescută de distrugere a celulelor infectate, dar nu s-a obținut eliminarea virusului B și nici remisiunea hepatitei cronice virale (4).

Cianidanolul (Catergène) este un hepatoprotector de tip flavonic, care ar avea proprietăți imunomodulatorii.

Adjuvantul Freund și *B.C.G.* au fost încercate în tratamentul hepatitelor cronice virale B, dar rezultatele obținute pînă acum nu sînt probante.

Medicația antivirală este cea mai utilă și logică actualmente, pentru că acționează prin întreruperea replicării virale, ce constituie *primum movens* al leziunilor hepatice cu mediere imunologică. Medicația antivirală a înregistrat rezultatele cele mai promițătoare în ultimii ani. Ea include în mod principal *interferonul, adeninarabinozida (Ara-A)* sau *Vidarabina (Vira-A), adeninarabinozidamonofosfat (Ara-AMP)* și *aciclovirul*. Aceste medicamente scad concentrațiile de HVB-ADN și ADN-polimerază, uneori cu seroconversie $AgHB_e/AcHB_e$ și remisiune clinică și biologică. Totuși, după întreruperea tratamentului, concentrațiile *marker*-ilor virali pot reveni la valorile inițiale.

Tratamentul antiviral cu interferon a fost încercat în hepatita cronică activă $AgHB_s$ pozitivă (37). Interferonul este o glicoproteină celulară, care inhibă replicarea virală. Se cunosc astăzi 3 tipuri de interferon uman : *interferonul leucocitar*, produs de limfocitele umane infectate de un virus; *interferonul fibroblastic*, produs de fibroblastele umane și *interferonul imun*, produs de limfocitele T umane, expuse la stimulanți imunitari nespecifici. În tratamentul hepatitei cronice active virale s-a administrat, pînă acum, interferon leucocitar și fibroblastic. S-a constatat că în hepatita cronică activă de tip B bolnavii au concentrații scăzute de interferon circulant. Administrarea interferonului exogen sau stimularea producției endogene de interferon poate ajuta organismul la eliminarea virusului. Interferonul leucocitar se administrează pe cale intramusculară, în doză de 12×10^6 unități pe zi, timp de o săptămînă. Doza este diminuată la jumătate în fiecare din cele cinci săptămîni următoare. Tratamentul se întrerupe după 6 săptămîni. Efectele secundare ale interferonului includ : frison, febră, leucopenie și trombopenie. Rezultatele obținute pînă acum nu sînt concludente. Singurul efect al terapiei cu interferon a fost diminuarea trecătoare a ADN-polimerazei și a replicării virale, cu ameliorarea tranzitorie a semnelor clinice și biologice. Între-

Scanned with OKEN Scanner

ruperea tratamentului este urmată de reascensiunea ADN-polimerazei în ser, care este expresia replicării virale. Pînă în prezent, nu s-a putut obține vindecarea hepatitei cronice prin tratament cu interferon.

Într-un studiu mai recent, administrarea de Interferon în doze mici, timp de 4 săptămîni, a diminuat concentrațiile de ADN-polimerază în majoritatea cazurilor și a negativat $AgHB_e$ la peste 50% din bolnavi. Frecvența efectelor secundare a fost mai scăzută decît cu dozele obișnuite.

Adeninarabinozida (Ara-A) este un nucleozid purinic, cu acțiune împotriva virusurilor ADN. Se administrează în perfuzii i.v., lente, în doză de 10—20 mg/kilocorp/zi, timp de 10 zile. Ara-A blochează replicarea virusului hepatitei B, scade concentrația de ADN-polimerază, putînd duce uneori la negativarea $AgHB_e$, cu seroconversie consecutivă. Utilizarea sa în hepatita cronică activă virală tip B pare să ofere mai multe perspective decît interferonul (2). Recidivele pot surveni după oprirea tratamentului, în afară de cazurile în care se obține seroconversia $AgHB_e/AcHB_e$, care în mod constant este urmată de ameliorarea clinică, biologică și histologică a hepatitei cronice. Ara-A produce tulburări toxice digestive și neurologice, precum și anemie, leucopenie și trombopenie, care sînt direct proporționale cu doza folosită, ceea ce împiedică utilizarea prelungită a medicamentului.

Adeninarabinozidamonofosfat (Ara-AMP) este un derivat monofosfat al Ara-A, hidrosolubil și mai puțin toxic, cu acțiune antivirală prin blocarea ADN-polimerazei și a replicării virale. Se administrează pe cale i.m., în doză de 10—15 mg/kilocorp/zi, timp de 5 zile, apoi 5—7,5 mg/kilocorp/zi, pentru perioade mai lungi, de 30—60 zile, avînd în vedere toleranța mai bună și efectele sale toxice mai reduse. Rezultatele obținute în tratamentul hepatitelor cronice active virale B sînt mai bune (38), cu inhibarea replicării virale mai durabilă, negativarea ADN-polimerazei și a HVB-ADN și obținerea seroconversiei $AgHB_e/AcHB_e$ timp de 13 luni după întreruperea tratamentului.

Asocierea Ara-A cu interferon sau, mai recent, asocierea Ara-AMP cu interferon în tratamentul hepatitei cronice virale B, ar fi global mai eficace, cu posibilitatea unor perspective mai promițătoare.

Aciclovirul (Acicloguanozina) are acțiune antivirală prin blocarea ADN-polimerazei și replicării virale (39). Se administrează în doză de 15 mg/kilocorp, la fiecare 8 ore, timp de 3—5 zile. Este bine tolerat, cu rezultate bune, dar valoarea sa terapeutică în hepatitele cronice virale trebuie să fie confirmată de studii viitoare.

Tratamentul antiviral al hepatitei cronice nu a înregistrat pînă la ora actuală rezultate decisive, dar acest tip de tratament nu este decît la început. Instituirea unor programe terapeutice combinate, antivirale și imunostimulante, ar putea da rezultate mai bune în terapia hepatitei cronice de origine virală.

În cadrul hepatitelor cronice virale, este posibil ca unele forme să răspundă favorabil la tratament. Pe baza diferenței în starea imunologică, există mai multe subgrupuri de hepatită cronică $AgHB_e$ pozitivă (1).

Scanned with OKEN Scanner

Primul grup are semne de replicare accentuată a virusului hepatitei B, cu concentrații mari de ADN-polimerază, titruri crescute de $AgHB_e$ și răspuns imunologic celular diminuat. Acest grup ar putea beneficia de tratamentul cu Ara-A, Ara-AMP, interferon sau imunostimulante. Al doilea grup are semne de replicare scăzută a virusului hepatitei B, cu concentrații mici de ADN-polimerază și $AgHB_e$, dar cu răspuns imunologic celular accentuat și activitate inflamatorie mult crescută. Acești bolnavi pot beneficia de pe urma tratamentului imunosupresor.

În concluzie, trebuie să admitem astăzi că Prednisonul și Imuranul nu mai au indicație în toate formele de hepatită cronică activă AgHB pozitive și că aceste medicamente pot avea efecte nocive prin favorizarea replicării virale. Totuși, problema fundamentală dacă bolnavii grav cu $AgHB_s$ necesită tratament cu corticoizi de sinteză, rămîne fără răspuns. Credem că formele cu răspuns imunologic accentuat și activitate inflamatorie mare răspund favorabil la Prednison și azatioprină. Medicația imună supresivă va fi administrată pentru reducerea procesului necrotic realizat de agresiunea imunologică. Teoretic, acest tratament poate să suprime răspunsul imun față de virus și reduce astfel numărul de hepatocite distruse, dar nu ajută la eliminarea virusului. Condamnarea categorică a singurei forme de tratament disponibile, pentru cazurile de boală ce amenință viața, este o extrapolare nepotrivită și potențial periculoasă a acestor date.

Hepatita cronică activă virală non-A, non-B. Tratamentul acestei forme de hepatită cronică este încă puțin conturat în prezent. Nu există un tratament specific și este foarte probabil, avînd în vedere originea virală, că Prednisonul îi influențează defavorabil evoluția. Totuși, formele intens active, cu manifestări sistemice (astenie, artralgii) pot fi ameliorate simptomatic cu doze moderate de Prednison. Avînd în vedere etiologia lor, este posibil ca și aceste hepatite cronice să beneficieze de un tratament antiviral.

Hepatita cronică activă virală non-A, non-B. Tratamentul acestei active autoimune se bazează pe medicația imunosupresivă, adică Prednison, administrat singur sau în asociere cu azatioprina (20). Eficacitatea tratamentului major a fost dovedită de numeroase studii, care au arătat că forma autoimună a hepatitei cronice răspunde cel mai bine la imunosupresive. Rezultatele sînt mai favorabile în hepatita cronică autoimună cu autoanticorpi prezenți. Hepatita cronică activă, $AgHB_s$ negativă, fără autoanticorpi, este mai rezistentă la tratamentul cu Prednison și azatioprină. În general, durata tratamentului trebuie să fie lungă și depinde de posibilitățile de obținere a remisiunii clinice, biologice și histologice. Tratamentul va fi menținut cel puțin un an, dar uneori este nevoie de 2 ani, pentru ca histologia hepatică să îmbrace aspectul unei hepatite inactive sau să revină la normal.

Răspunsul la tratament și durata tratamentului sînt influențate mult de severitatea leziunilor histologice constatate la biopsia hepatică înainte de instituirea terapiei. Cele mai multe remisiuni au loc după un an de tratament, cînd în 80% din cazuri dispar semnele clinice, tulburările biochimice și imunologice ale bolii (20).

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita cronică alcoolică. Suprimarea băuturilor alcoolice constituie o condiție obligatorie a tratamentului. Rolul toxic al alcoolului asupra hepatocitului este sigur, astfel încît boala nu poate fi stabilizată fără oprirea consumului de alcool. În unele cazuri, chiar după oprirea intoxicației alcoolice procesul de hepatită continuă să evolueze clinic, biologic și histologic. Avantajele corticoterapiei, folosită de multă vreme, au fost contestate de unii autori. Punerea în evidență a hiperreactivității imunologice a limfocitelor T față de hialinul alcoolic și demonstrația *in vitro* a citotoxicității limfocitelor T față de hepatocitele ce conțin hialin alcoolic pledează pentru indicația și eficacitatea corticoizilor de sinteză în tratamentul hepatitei cronice alcoolice (14). De asemenea, corticoizii se pare că au acțiune asupra depunerii de colagen, prin inhibiția prolin-hidroxilazei, enzimă necesară pentru hidroxilarea prolinei în colagen. Prednisonul se administrează în doze de atac de aproximativ 40 mg pe zi, cu doze de întreținere de 10—15 mg pe zi, în cure de 3 pînă la 6 luni, la nevoie chiar mai mult. Rezultatele obținute sînt favorabile.

În ultimul timp, în tratamentul hepatitei cronice alcoolice s-a încercat : colchicina, ca inhibitor al secreției de colagen, 1 mg pe zi, 5 zile pe săptămînă ; naftidrofurilul (Praxilène), 40 mg pe zi și d-penicillamina, inhibitor al colagenului, în doză de 250—750 mg pe zi. Pentru concluziile definitive privind eficacitatea acestor medicamente în hepatita cronică alcoolică sînt necesare studii suplimentare (7 ; 20).

Hepatita cronică medicamentoasă. Hepatita cronică produsă de medicamente este o eventualitate rară, dar posibilă. Nu există încă nici un medicament specific pentru terapia hepatitei cronice toxicomedicamentoase. Hepatita cronică produsă de medicamente este potențial reversibilă la întreruperea medicamentului. În consecință, se impune decelarea și excluderea acestei posibilități în toate cazurile de hepatită cronică. Evoluția spre ciroză a hepatitei cronice produsă de medicamente este posibilă. Recunoașterea factorului etiologic și întreruperea tratamentului cu medicamentul incriminat rămîn modalitatea cea mai bună de ameliorare a bolii și de prevenire a evoluției spre ciroză hepatică. Deci tratamentul cuprinde, înainte de toate, oprirea medicamentului incriminat și, în al doilea rînd, tratamentul obișnuit al hepatitei cronice, în funcție de gravitatea sa.

Hepatita cronică asociată cu deficitul în alfa-1-antitripsină nu are tratament specific. Terapia va fi adaptată la forma persistentă sau activă de boală, cu medicația cunoscută (7).

Hepatita cronică asociată cu boala Wilson include, pe lîngă terapia obișnuită a hepatitei cronice, tratamentul cu d-penicillamină, în doze de atac progresive, de la 250 mg pînă la 1 500—2 000 mg, apoi doze de întreținere, aproximativ 750 mg, adaptate la toleranța bolnavului. Tratamentul este de lungă durată, în general bine tolerat, dar pot apărea tulburări alergice (raș, febră, mialgii, artralgii, cefalee), digestive (greață, vărsături), hematologice (leucopenie, trombopenie) și renale (proteinurie, sindrom nefrotic) (7 ; 20).

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. ARNOLD W. şi colab. — *Scand. J. Gastroent.*, 1980, 15, 385—388.
2. BASSENDINE M. F., CHADWIK R. G. şi colab. — *Gastroenterology*, 1981, *80*, 1 016—1 022.
3. BERMAN M. şi colab. — *Ann. Intern. Med.*, 1979, *91*, 1—6.
4. CHADWICK R. G., JAIN S. — *Gut*, 1977, 18, 979—982.
5. CZAJA A. J., SUMMERSKILL W. H. J. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1978, *62*, 71—85.
6. DE GROOTE J., DESMET V. J. şi colab. — *Lancet*, 1968, 2, 626—628.
7. DE GROOTE J. — *Acta gastroent. belg.*, 1980, *43*, 116—123.
8. DESMET V. J. — Chronic hepatitis (including primary biliary cirrhosis), în : „The Liver by 34 authors", Ed. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1973.
9. GEAL M. G. şi colab. — *Gastroenterology*, 1968, *55*, 724—729.
10. GEUBEL A. P., KELLER R. H. şi colab. — *Gastroenterology*, 1976, *71*, 450—456.
11. GONZALES C., COCHRANE A. M. G. şi colab. — *Gut*, 1979, *20*, 385—388.
12. HOOFNAGLE J. H., DUSHEIKO G. M. şi colab. — *Ann. intern. Med.*, 1981, *94*, 744—748.
13. KAJIMA M., UDO K. şi colab. — *Gastroenterology*, 1977, *73*, 664—667.
14. KAKUMU S., LEEVY C. M. — *Gastroenterology*, 1977, *72*, 594—597.
15. KIRK A. P. şi colab. — *Gut*, 1980, *21*, 78—83.
16. KORETZ R. L., STONE O., GITNICK G. L. — *Gastroenterology*, 1980, *79*, 893—898.
17. LAM K. C., LAI C. L. şi colab. — *New Engl. J. Med.*, 1981, *304*, 380—386.
18. MEYER ZUM BUSCHENFELDE K. H., MIESCHER P. A. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1972, 10, 89—102.
19. MISTILIS S. P., KUI CHUN LAM — Treatment of chronic hepatitis, în : „Progress in Liver Diseases", vol. IV, Ed. Grune & Stratton, New York, 1972.
20. MISTILIS S. P., KUI CHUN LAM — *Med. J. Aust.*, 1980, 1, 256—260.
21. NICOLAESCU T., BITTMAN E. şi colab. — *Med. internă (Buc.)*, 1981, *33*, 371—382.
22. OANCEA R. — *Med. internă (Buc.)*, 1972, *24*, 1 323—1 334.
23. OANCEA R. şi colab. — *Med. internă (Buc.)*, 1973, *25*, 1 363—1 375.
24. OANCEA R., ŞERBĂNESCU M., LAZĂR B. — *Med. internă (Buc.)*, 1984.
25. OANCEA R. — *Med. internă (Buc.)*, 1982, *34*, 289—302.
26. RAKELA J., REDEKER A. G. — *Gastroenterology*, 1979, 77, 1 200—1 202.
27. REALDI G., ALBERTI A. şi colab. — *Gut*, 1982, *23*, 270—275.
28. REDEKER A. G. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1975, *270*, 9—16.
29. SAGNELLI E., MANZILLO G. şi colab. — *Lancet*, 1980, II, 395—398.
30. SCHALM S. W., SUMMERSKILL W. H. J. şi colab. — *Gut*, 1976, *17*, 781—786.
31. SCHULMAN S., HUTTO J. H. — *New Engl. J. Med.*, 1976, *294*, 295—298.
32. SCULLARD G. A., SMITH C. J. şi colab. — *Gastroenterology*, 1981, *81*, 987—991.
33. SHERLOCK S., THOMAS H. C. — *Hepatology*, 1983, 3, 455—456.
34. SOLOWAY R., SUMMERSKILL W. H. şi colab. — *Gastroenterology*, 1972, *63*, 820—838.
35. SUMMERSKILL W. H. J. şi colab. — *Gut*, 1975, *16*, 876—883.
36. TANNER A. R., POWELL L. W. — *Gut*, 1979, *20*, 1 109—1 124.
37. WEIMAR W. şi colab. — *Lancet*, 1980, I, 336—338.
38. WELLER I. V. D., BASSENDINE M. F. şi colab. — *Gut*, 1982, *23*, 717—723.
39. WELLER I. V. D., CARRENO V. şi colab. — *Lancet*, 1982, *I*, 273—275.
40. WRIGHT E. C., SEEFF L. B. şi colab. — *Gastroenterology*, 1977, *73*, 1 422—1 426.
41. WU P. C., LAI C. L. şi colab. — *Hepatology*, 1982, 2, 777—783.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul actual al tratamentului ulcerului gastroduodenal

V. STOICA, ŞT. ŞUŢEANU

Ulcerul gastroduodenal evoluează clinic, la 90% din cazuri, în puseuri acute, pe fondul unor perioade de remisiune cu durată variabilă. Deşi în mod clasic se afirmă că în 20—30% din cazuri leziunile interesează concomitent stomacul şi duodenul, în ultimul timp se constată o tendinţă de reducere a frecvenţei ulcerului duodenal, numărul bolnavilor spitalizaţi pentru ulcer gastric sau complicaţii ale bolii ulceroase menţinîndu-se însă în aceleaşi limite (23 ; 26).

În etiologia plurifactorială a bolii ulceroase, ponderea diferiţilor factori implicaţi este variabilă. Alături de factorii genetici [corelaţia cu grupul sanguin 0 (I) nesecretor, antigenul HLA-B_5, pepsinogenul I], factori neuropsihici şi de mediu, dar şi consumul de medicamente (antiinflamatorii nesteroidene sau steroidiene etc.) sau prezenţa unor discrinii sînt tot mai mult implicaţi în determinismul bolii sau recidivelor acesteia. Decelarea unui titru crescut de anticorpi faţă de virusul *herpes simplex* sau inducerea unor tulburări nutriţionale şi necrotice locale prin invazie bacteriană hematogenă, la aceşti bolnavi, permit unele corelaţii între boala ulceroasă şi factorii infecţioşi, ceea ce ar explica şi apariţia leziunii ulceroase numai pe o zonă circumscrisă de pe suprafaţa mucoasei gastroduodenale (16).

Deşi ulcerul gastric şi cel duodenal au o patologie diferită, apariţia ulceraţiei la nivelul stomacului sau duodenului este, în final, rezultatul dezechilibrului dintre factorii de agresiune şi cei de apărare. Agresivitatea secreţiei acidopeptice constituie desigur elementul major în producerea leziunii ulceroase, dar existenţa, mai ales la bolnavii cu ulcer gastric, a unei secreţii acide gastrice normale sau scăzute, precum şi faptul că ulcerul este o leziune localizată, demonstrează rolul factorilor de apărare a mucoasei. Reducerea rezistenţei mucoasei va

Scanned with OKEN Scanner

permite retrodifuziunea ionilor de H^+ din lumen prin mucoasa lezată, cu activarea locală a pepsinei și dezvoltarea ulcerației.

În păstrarea rezistenței normale a mucoasei, un rol important revine acelor structuri gastrice care alcătuiesc bariera „mucoasă gastrică" (mucus-bicarbonați-celule epiteliale-microcirculația mucoasei) și care se opune retrodifuziunii ionilor de H^+ (fig. 45). La nivelul stratu-

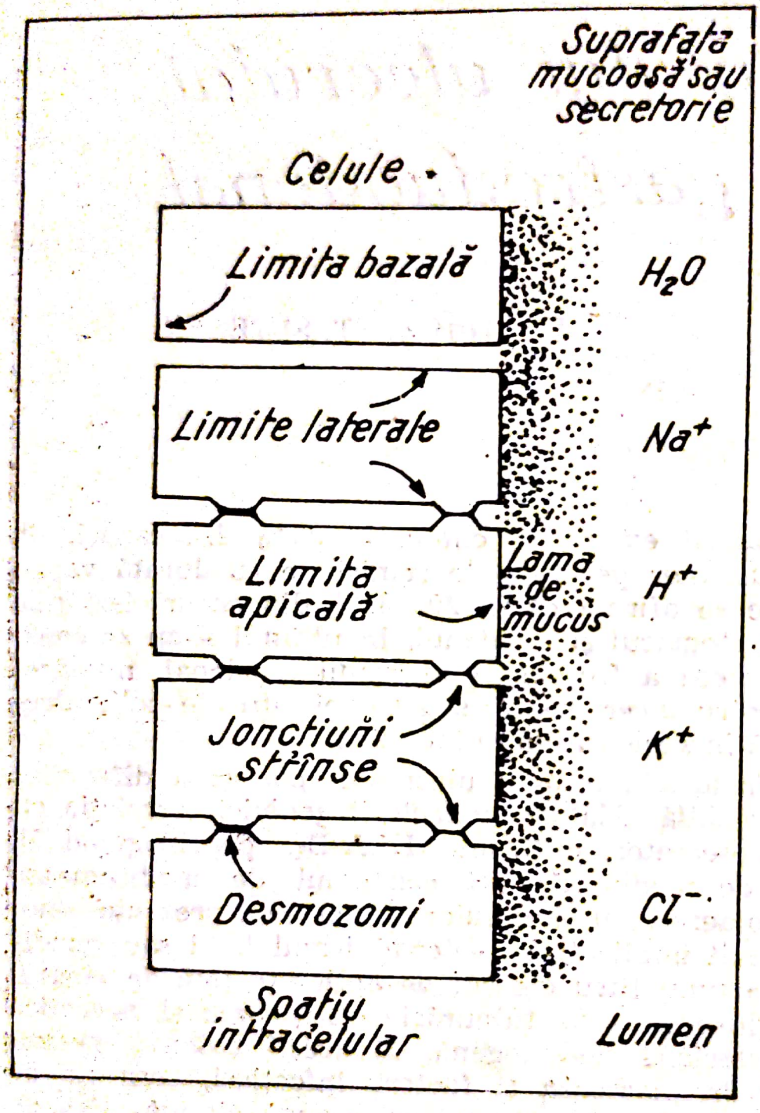


Fig. 45. — Bariera mucoasă a stomacului (după Thomas J. C., Walker J. P.).

lui protector de mucus are loc titrarea ionilor de H^+ difuzați dinspre lumenul gastric de către bicarbonații secretați de celulele epiteliului superficial al mucoasei antrale și fundice, cu realizarea unui gradient de pH în stratul de mucus și menținerea unui pH neutru la polul apical al celulelor epiteliale.

Celulele epiteliului superficial constituie, după stratul de mucus, cea de a doua linie de apărare față de retrodifuziunea ionilor de H^+ și a moleculelor hidrosolubile. Vascularizația capilară a mucoasei asigură o exigenare adecvată, concomitent cu satisfacerea necesităților

energetice ale celulelor epiteliului superficial și realizarea unui aport corespunzător de bicarbonați la polul bazal al celulelor. De asemenea, asigură și epurarea ionilor de H^+ în condițiile unei retrodifuziuni excesive (8).

Diminuarea sintezei de mucus sau a secreției de bicarbonați de către medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene, depolimerizarea complexelor glicoproteice din componența gelului de mucus de către pepsină sau alterarea proprietăților fizice ale mucusului de către substanțele hiperosmolare, etanol, săruri biliare și lizolecitină, cu erodarea stratului de mucus, precum și distrugerea integrității membranelor apicale și joncțiunii intercelulare sau creșterea exfolierii celulelor epiteliale, concură la reducerea capacității protectoare a barierei mucoasei (5).

În *ulcerul gastric*, agresiunea acidopeptică se produce ca urmare a lezării integrității barierei mucoase gastrice și creșterii retrodifuziunii ionilor de H^+. Refluxul duodenogastric, consecință a alterării motricității duodenale, corelat cu o încetinire a evacuării stomacului, permit, pe de o parte exercitarea prelungită a acțiunii sărurilor biliare și lizolecitinei asupra mucusului și lipidelor constitutive ale membranei celulelor epiteliale, cu scăderea rezistenței mucoasei, iar pe de altă parte stimulează, prin intermediul gastrinei, secreția acidă (18). Fumatul, prin diminuarea tonusului sfincterului piloric, potențează refluxul duodenogastric. Existența unei secreții acide gastrice reduse în unele ulcere gastrice pare a fi secundară micșorării masei de celule parietale din cadrul gastritei de însoțire și, posibil, unei intense retrodifuziuni a ionilor de H^+, cu menținerea unei acidități intraluminale gastrice reduse (19).

În *ulcerul duodenal*, hipersecreția acidă gastrică și a pepsinei reprezintă elementul patogenic major. La reducerea excesivă a pH-ului din bulbul duodenal participă hipersecreția acidă, evacuarea foarte rapidă a stomacului și alterarea capacității de tamponare a acidului la acest nivel. Creșterea masei sau a sensibilității celulelor parietale la stimulii fiziologici și afectarea mecanismelor inhibitorii de reglare a eliberării gastrinei explică, în mare parte, stimularea puternică a secreției acide gastrice. La bolnavii cu ulcer duodenal și secreție acidă gastrică normală este implicat un defect al mucoasei, duodenita avînd un rol favorizant în apariția acesteia.

Reducerea sintezei de prostaglandine, îndeosebi a prostaglandinelor E_2 (PGE_2) și prostaciclinei (PGI_2), observată atît în ulcerul gastric, cît și în cel duodenal, cu diminuarea corespunzătoare a acțiunii lor citoprotectoare, capătă, în acest sens, o pondere mai mare.

Ulcerul recurent sau cu evoluție fulminantă din sindromul Zollinger-Ellison este consecința hipersecreției acide gastrice, determinată de eliberarea unui hormon *like*-gastrină de către celule non-beta-insulare.

Inactivarea gastrinei în insuficiența renală sau hiperplazia celulelor G din antru și respectiv „antrul restant" postrezecție gastrică, prin hipersecreția acidă gastrică secundară, se pot însoți de apariția ulcerului gastroduodenal.

În diagnosticarea și mai ales urmărirea vindecării unui ulcer, cu deosebire în condițiile recurgerii la noii agenți terapeutici, examenul radiologic baritat, endoscopia gastroduodenală și chimismul gastric

Scanned with OKEN Scanner

ocupă un loc privilegiat. Examenul endoscopic la 4—6 săptămîni de la instituirea tratamentului, mai ales în ulcerul gastric, cu repetarea sa la cei cu evoluţie lentă, va urmări şi depistarea precoce a unui eventual cancer gastric.

Studiul cantitativ al secreţiei gastrice sau utilizarea chiar a pH-metriei pe 24 ore permit stablirea perioadelor de maximă aciditate, cu posibilitatea recurgerii la acel medicament şi cu acea posologie, care să corespundă în modul cel mai adecvat spectrului secreţiei gastrice.

Progresele înregistrate în cercetările de farmacologie clinică şi experimentală, realizarea unui nou grup de substanţe care acţionează asupra mecanismelor secreţiei sau pe structuri gastroduodenale şi aprofundarea mecanismelor care concură la păstrarea integrităţii morfofuncţionale a mucoasei gastrice, au permis o anumită restructurare a tratamentului „clasic" al ulcerului gastroduodenal.

Dacă în ulcerul gastric *măsurile dietetice* privind componenţa alimentelor şi frecvenţa maselor îşi menţin indicaţia, în ulcerul duodenal regimul alimentar nu s-a dovedit a avea un efect benefic evident în favorizarea vindecării ulcerului, mai ales că ingestia de alimente este urmată, după dispariţia efectului tampon, de o creştere a acidităţii gastrice (pînă la cca 80 mmol/l). Hipersecreţia reacţională postprandială, inclusiv după lapte, impune evitarea meselor frecvente. Alcoolul în cantităţi mici sau cafeaua pot fi consumate numai postprandial, fumatul sau folosirea medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene fiind contraindicată.

Prezenţa complicaţiilor (hemoragie, anemie, perforaţie etc.), scăderea în greutate, vărsăturile sau ulcerul în perioada activă la o persoană cu habitat necorespunzător psihic necesită spitalizarea.

Tratamentul medicamentos

Tratamentul medicamentos al ulcerului gastroduodenal beneficiază de agenţi terapeutici care permit neutralizarea mediului acid intragastric, inhibarea secreţiei acide gastrice şi în mod indirect a activităţii pepsinei sau medicamente care au capacitatea de a potenţa mecanismele fiziologice de apărare ale mucoasei gastroduodenale (tabelul 63). Recurgerea la mono- sau biterapie medicamentoasă depinde pe de o parte de localizarea leziunii ulceroase, în ulcerul gastric punîndu-se accentul pe creşterea rezistenţei mucoasei la agresiunea acidopeptică şi în cel duodenal pe inhibarea hipersecreţiei gastrice, iar pe de altă parte de medicament şi/sau bolnav : efectele secundare, răspunsul la tratament, posibilitatea respectării posologiei, costul medicamentului.

A. *Antiacidele,* medicamente de largă folosinţă în tratamentul bolii ulceroase, acţionează prin neutralizarea în lumenul gastric a ionilor de H^+. Antiacidele cu structură complexă deţin, pe lîngă un efect de neutralizare simplă cu creşterea pH-ului şi capacitatea de blocare a ionilor de H^+, fără modificarea însă a pH-ului (putere tampon). Procesul secretor gastric nu este afectat direct, dar creşterea pH-ului intragastric inhibă proteoliza peptică şi, prin accelerarea ionizării sărurilor biliare, favorizează absorbţia de către unele antiacide a acizilor biliari,

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 63

Medicamente utilizate în tratamentul ulcerului gastroduodenal

Clasificarea medicamentelor	*Exemple*	*Mecanism de acțiune*
A. *Antiacide*		Neutralizează aciditatea gastrică
B. *Inhibitorii secreției acide gastrice*		
1. Antagoniștii receptorilor H_2-histaminergici	Cimetidina Ranitidina Etinidina Famatidina	Inhibă secreția acidă prin blocarea acțiunii histaminei asupra receptorilor H_2
2. Anticolinergicele Atropinice	Atropina și derivații sintetici	Inhibă secreția acidă prin blocare muscarinică (M_1 și M_2) a acetilcolinei
Derivați triciclici	Pirenzepina	Inhibă secreția acidă prin blocaj M_1-muscarinic
	Trimipramina	Reduce secreția acidă probabil printr-un efect anticolinergic sau antagonist receptorilor H_2. Poate vindeca ulcerul prin tratarea depresiei la unii bolnavi cu ulcer
3. Derivații de benzimidazol	Omeprazol	Reduce secreția acidă prin inhibarea H^+/K^+ ATP-azei localizată în membrana apicală a celulelor parietale
4. Inhibitori ai anhidrazei carbonice	Acetazolamida	Reduce secreția acidă prin inhibarea anhidrazei carbonice și blocarea sursei de ioni de H^+
C. *Medicamente care cresc apărarea mucoasei*		
1. Dizaharide sulfatate	Sucralfat Carafat	Acoperă și protejează craterul ulceros prin legarea de țesutul necrotic. Posedă, se pare, și activitate antipeptică
2. Compuși bismutici coloidali		
3. Extracte de licviriție	Carbenoxolona	Crește producția, secreția și viscozitatea mucusului. Crește *turnover*-ul celulelor mucoase gastrice, întărește bariera mucoasă față de retrodifuzia ionilor de H^+. Inhibă activitatea peptică
D. *Medicamente care cresc apărarea mucoasei și inhibă secreția acidă*	Prostaglandinele	Inhibă secreția acidă. Reduc concentrația serică a gastrinei. Scad secreția de pepsină. Posedă capacitate citoprotectoare
E. *Modificatoare ale motilității gastroduodenale*	Metoclopramida	Antagonistă a dopaminei, accelerează evacuarea gastrică
	Sulpirida	Inhibă secreția acidă prin reducerea concentrației serice a gastrinei sau a fluxului sanguin din mucoasă, accelerează evacuarea gastrică

Scanned with OKEN Scanner

lecitinei și lizolecitinei, produși implicați în patogeneza bolii ulceroase. Totodată, administrarea antiacidelor este urmată de scăderea cantității ionilor de H^+ la nivelul duodenului, ca efect al încetinirii golirii stomacului, dar o alcalinizare puternică determină în schimb o stimulare a eliberării de gastrină (22).

Cum reactivitatea antiacidelor depinde de porțiunea anionică sau cationică a moleculei, se distinge o grupă a antiacidelor anionice, din care fac parte bicarbonatul de sodiu și carbonatul de calciu și o grupă a antiacidelor cationice, în care sînt incluse sărurile de aluminiu și magneziu.

Antiacidele anionice au o puternică și rapidă acțiune neutralizantă, dar efectele secundare ale reabsorbției ionilor de Na^+ (hipernatriemie, alcaloză metabolică etc.) sau de Ca^{++} [hipercalcemie, litiază renală, *rebound* secretor acid (?) etc.], inclusiv stimularea eliberării de gastrină prin alcalinizarea mediului intragastric sau apariția sindromului Burnett, au impus o renunțare sau o limitare a utilizării lor. Carbonatul de calciu își păstrează indicația la bolnavii cu osteomalacie și suferință ulceroasă.

Antiacidele cationice au o capacitate neutralizantă mare și o durată de exercitare a acțiunii prelungită, determinată fie de persistența în stomac într-o formă insolubilă (hidroxidul de magneziu), fie de descompunerea treptată pînă la stadiul de cationi liberi (gelul de hidroxid de aluminiu). Prin realizarea unor combinații între sărurile de magneziu și de aluminiu se evită efectul laxativ sau constipant al acestora și, totodată, se reduc cantitățile de antiacid folosite (tabelul 64).

Tabelul 64

Conținutul în substanță activă al unor antiacide — tabletaj (A)

Preparatul	*Cantitatea (mg/tb)*	*Substanța activă*
Trisilicalm	500	Trisilicat de magneziu
Ulcerotrat	350	Azotat bazic de bismut
	300	Carbonat bazic de magneziu
	200	Carbonat acid de sodiu
Ulcomplex	200	Hidroxid de aluminiu
Calmogastrin	750	Hidroxid de aluminiu coloidal

Conținutul în substanță activă al unor antiacide — lichide (B)

Preparatul	*Cantitatea/ 5 ml*	*Substanța activă*
Galogel (x)	200 mg	Hidroxid de magneziu
	4,75 ml	Hidroxid de aluminiu
Almagel (x)	100 mg	Hidroxid de magneziu
	4,75 ml	Hidroxid de aluminiu

Anestezic : (x) = 100 mg benzocaină

Scanned with OKEN Scanner

Capacitatea absorbantă crescută sau formarea de săruri insolubile în intestin de către sărurile de aluminiu, cu diminuarea biodisponibilității unor medicamente (de exemplu tetraciclină, digoxin, chinidină etc.) sau a fosfaților (risc de hipofosfatemie cu hipercalcemie, osteoporoză și osteomalacie), contraindică folosirea lor concomitentă cu asemenea medicamente sau în insuficiența renală. Utilizarea fosfatului de aluminiu (Phosphalugel) permite reducerea riscului de hipofosfatemie. De asemenea, prin creșterea *clearance*-ului renal și scăderea deci a concentrației serice a aspirinei, pot reduce eficiența terapeutică a acesteia, iar ionii de magneziu și de aluminiu pot avea efecte toxice la bolnavii cu insuficiență renală (11). Administrarea antiacidelor se face la o oră postprandial (eficacitate maximă prin tamponarea secreției acide stimulate de către alimentele ingerate), evenual repetînd doza după alte două ore. În perioadele acute ale ulcerului, pentru calmarea rapidă a durerilor se preferă formele lichide (Galogel, Almagel) care au capacitate neutralizantă mai mare, tabletele fiind administrate ca adaos la cei cu hiperaciditate sau în tratamentul postcriză.

B. *Inhibitorii secreției acide gastrice,* prin acțiune competitivă la nivelul unor receptori specifici ai celulelor parietale, unor sisteme enzimatice din membrana secretorie a acestor celule sau prin alte mecanisme, determină o reducere marcată sau chiar o inhibare totală a secreției acide gastrice și o diminuare a debitului de pepsină, concomitent cu o blocare a proteolizei peptice secundare creșterii pH-ului intragastric.

1. *Antagoniștii receptorilor H_2-histaminergici,* medicamente la care în ultimii ani se recurge din ce în ce mai mult, inhibă competitiv receptorii H_2-histaminici ai celulelor parietale, împiedicînd astfel activarea histaminergică a adenilciclazei poststimulare gastrinică sau vagală. Ca urmare, secreția acidă gastrică va fi blocată, iar prin scăderea debitului pepsinei și dezactivarea acesteia prin creșterea pH-ului va fi inhibată și proteoliza peptică. Utilizarea cu maximă eficiență în ulcerul duodenal se bazează pe capacitatea acestor agenți terapeutici de reducere marcată a secreției acide nocturne, ceea ce constituie obiectivul major al terapiei antiulceroase, știut fiind că în cursul nopții aciditatea gastrică poate ajunge pînă la 110 mmol/l (22).

Cimetidina (Tagamet), inhibitor de tip imidazolic al receptorilor H_2, a devenit un mijloc terapeutic de uz curent al puseului acut de ulcer. După o perioadă de tratament de 6 săptămîni cu cimetidină, 70—85% din ulcerele gastrice și 80—90% din cele duodenale se vindecă endoscopic (10 ; 15). Doza terapeutică diurnă este de 1—1,2 g împărțită în 4 prize (200 mg înainte de mese + 400 mg seara la culcare sau 300 mg × 4) și se preferă calea perorală sub formă de tablete, administrarea i.m. însoțindu-se adesea de efecte locale neplăcute. Biodisponibilitatea sa nu este influențată de conținutul în alimente al stomacului. Studii recente constată o aceeași eficacitate terapeutică prin folcsirea unei doze zilnice de 800 mg, administrată bicotidian (4) sau integral seara la culcare și durează obișnuit un an de zile (11). Pentru ameliorarea simptomatologiei dureroase se poate recurge la administrarea concomitentă de antiacide, dar pe o perioadă scurtă, asocierea cu anticolinergicele fiind, în schimb, nejustificată (9).

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare ale cimetidinei, în parte dependente de structura moleculară proprie, de prezența receptorilor H_2 și în alte organe sau de folosirea îndelungată și în doze mari, sînt în general lipsite de gravitate. Prin inhibarea funcției oxidative a microzomilor, interferează cu metabolismul unor medicamente ca anticoagulante de tip warfarină, diazepam, fenilhidantoină, propranolol, chinidină, lidocaină, teofilină. Administrată la bolnavi în vîrstă, cu insuficiență renală sau concomitent cu diazepam sau clordiazepoxid induce stări confuzive. Uneori, produce o creștere a transaminazelor, creatininemiei (cu necesitatea reducerii posologiei în insuficiența renală și afecțiunile hepatice), mialgii, diaree, amețeli.

Luată timp îndelungat în doze mari, poate favoriza o disbacterioză intestinală, cu creșterea intoleranței la lactoză, scăderea absorbției vitaminei B_{12}, nefrită interstițială acută.

Ranitidina (Zantic), inhibitor de tip furanic al receptorilor H_2, are o potență și o durată de acțiune superioare cimetidinei, încît la posologia de 150 mg × 2/zi sau 300 mg seara la culcare denotă o eficacitate similară (63—94% cicatrizare a ulcerului duodenal și, respectiv, 50—69% a ulcerului gastric) (2 ; 21). Spre deosebire de cimetidină, nu s-au semnalat pînă în prezent efecte secundare majore. Cum afinitatea ranitidinei este de 10 ori mai mică pentru citocromul P-450 comparativ cu cimetidina, ranitidina nu va influența eliminarea medicamentelor cu metabolizare hepatică, dar fiind ea însăși metabolizată în ficat și eliminată prin bilă poate fi ineficientă la cei cu suferință hepatică (tabelul 65).

Tabelul 65

Efecte adverse ale cimetidinei și ranitidinei

- **Asupra sistemului nervos :**
  - — amețeli
  - — cefalee
  - — somnolență
  - — letargie
- **Asupra tubului digestiv :**
  - — gură uscată
  - — greață
  - — vărsături
  - — diaree
  - — constipație
  - — balonări
- **Cutanate :**
  - — raș
  - — urticarie
  - — prurit
- **Dureri musculare**
- **Ginecomastie**

În prezent, se prefigurează introducerea în practica curentă a unor noi inhibitori ai receptorilor H_2, de tip imidazolic *(etinidina)* sau tiazolic *(famatidina)*, care în doză unică nocturnă de 600 mg și, res-

Scanned with OKEN Scanner

pectiv, de 40 mg/zi au aceeaşi eficacitate în vindecarea ulcerului (6). La oxmetidină s-a renunţat din cauza apariţiei unei hepatopatii în cursul tratamentului cu acest produs.

2. *Anticolinergicele*, blocante ale receptorilor muscarinici, reduc debitul acid stimulat cu 30—50% şi cel bazal cu 50—60%, concomitent cu diminuarea motilităţii şi încetinirea golirii stomacului. Facilitînd acţiunea alimentelor şi antiacidelor de neutralizare a mediului gastric, anticolinergicele se administrează cu o jumătate de oră preprandial, fiind contraindicată însă utilizarea concomitentă cu antiacidele, care le reduc absorbţia. Unele efecte secundare (tahiaritmii, uscăciunea mucoasei bucale, tulburări de acomodare) sau contraindicaţiile (glaucom, adenom de prostată, obstrucţii ale tractului gastrointestinal, *miasthenia gravis*, hemoragie acută cu instabilitate cardiovasculară), dar mai ales apariţia noilor tipuri de inhibitori ai secreţiei acidopeptice, lipsite de aceste efecte nedorite, au restrîns utilizarea anticolinergicelor.

Atît *atropina* şi derivaţii săi, cît şi *anticolinergicele de sinteză* (Scobutil, Oxifenoniu, Pro-banthin) constituie totuşi un mijloc terapeutic util în tratamentul ulcerului duodenal şi a sindromului Zollinger-Ellison.

Pirenzepina (Gastrozepin), compus triciclic derivat din grupa benzodiazepinei şi pifarnilul, derivat al acesteia, au capacitatea de a inhiba puternic secreţia gastrică acidă şi peptică stimulată vagal, ca urmare a receptorilor M_1 muscarinici. Acţiunea preponderentă asupra secreţiei gastrice şi afinitatea sa numai pentru receptorii muscarinici de la nivelul stomacului au permis descrierea a două tipuri de receptori muscarinici : M_1 — la nivelul celulelor parietale şi implicaţi în reglarea vagală a secreţiei acidopeptice şi M_2 — dispuşi la nivelul cordului şi musculaturii netede. Spre deosebire de anticolinergicele atropinice, care inhibă ambii receptori, ceea ce explică efectele lor secundare nedorite, pirenzepina nu produce tahicardie sau tulburări de micţiune, dar poate determina uscăciunea mucoasei bucale (20% din cazuri) (20). În doza terapeutică de 100—150 mg/zi, împărţită în 3—4 prize, inhibă secreţia bazală sau stimulată cu 40—50% şi determină, după un tratament de 4 săptămîni, închiderea ulcerului în 75—84% din cazuri (15), procent care, în cadrul unui studiu multicentric pe 1 326 de bolnavi, ajunge la 88% (25). Este lipsită de efecte asupra sistemului nervos central şi nu influenţează motilitatea esogastrică.

Pirenzepina îşi găseşte utilizarea fie ca o alternativă la alte antisecretorii în ulcerul duodenal, fie mai ales, în asociere cu inhibitori ai receptorilor H_2 în tratamentul sindromului Zollinger-Ellison, prevenirea ulcerului de *stress* şi a complicaţiilor acestuia. Este contraindicată, totuşi, în glaucom şi în retenţia urinară cronică.

Trimipramina (Surmontil), agent antidepresiv triciclic, determină o inhibare a secreţiei acide gastrice maximale prin mecanisme încă incomplet elucidate (efect anticolinergic ? blocarea receptorilor H_2 ?), folosirea sa în tratamentul ulcerului gastroduodenal fiind determinată de prezenţa unui sindrom depresiv la unii bolnavi cu ulcer duodenal. În cursul tratamentului cu acest agent terapeutic (50 mg doză unică nocturnă, timp de 4 săptămîni), pot apărea tulburări de micţiune şi us-

Scanned with OKEN Scanner

căciunea mucoasei bucale. Eficacitatea sa, ca și a doxepinei (Sinequan), în tratamentul ulcerului este găsită în unele studii ca fiind apropiată de cea a cimetidinei (9), mai ales la bolnavii cu ulcer și sindrom depresiv.

3. *Derivații de benzimidazol. Omeprazolul,* derivat de benzimidazol, s-a dovedit a fi cel mai potent inhibitor al secreției acide gastrice, efect obținut prin inhibarea activității pompei de protoni. Situată pe membrana secretorie celuloparietală, această pompă de protoni este reprezentată de o ATP-ază H^+K^+, enzimă specifică celulei parietale, care elimină în lumenul gastric protoni, în schimbul ionilor de K^+, care sînt introduși în celulă. Omeprazolul, din cei peste 500 de derivați de benzimidazol sintetizați pînă în prezent, determină o inhibare de lungă durată și proporțională cu doza utilizată a secreției acide gastrice, indiferent de stimulul folosit. O aclorhidrie cvasitotală pentru 24 ore se instalează după o doză unică zilnică de 40 mg. Deși nu este încă comercializat, studiile întreprinse pînă acum certifică beneficiul real al folosirii omeprazolului, în doză unică diurnă de 20—60 mg/zi, în tratamentul ulcerului duodenal, esofagitei de reflux, ulcerului gastric sau de *stress*, dar mai ales în sindromul Zollinger-Ellison (17). În cursul tratamentului cu acest produs a fost remarcată creșterea aspartataminotransferazei și sînt în curs de desfășurare studii privind eventualele efecte secundare, inclusiv posibilitatea *rebound*-ului secretor acid la sistarea tratamentului.

4. *Inhibitori ai anhidrazei carbonice. Acetazolamida* determină o reducere importantă a volumului si secreției acide gastrice prin blocarea sursei de ioni H^+. Efectele terapeutice se obțin cu o doză de 30 mg/kilocorp/zi, fie utilizînd produsul ca atare (Ederen), fie unul din preparatele care îl includ (Ulcacetamid, Ulcosilvanil). Frecvența relativ crescută a efectelor secundare, îndeosebi a tulburărilor electrolitice și acidobazice, o contraindică la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală, cu tulburări ale echilibrului acidobazic, la vîrstnici, la cei cu litiază renală etc., iar astenia fizică marcată, somnolența, parestéziile o fac să fie uneori greu de suportat de către bolnav.

C. *Medicamentele care cresc capacitatea de apărare a mucoasei* reunesc un grup eterogen de substanțe, care nu acționează asupra secreției gastrice, dar prin realizarea unei pelicule protectoare la suprafața leziunii ulceroase și/sau stimularea mecanismelor de citoprotecție, se opun agresiunii acidopeptice.

Sucralfatul (Ulcogat), sarea de aluminiu a sucrozei octosulfatate, prin aderență la mucoasa gastroduodenală datorită încărcăturii negative a moleculelor în mediul acid gastric, formează o peliculă fină la fundul ulcerului, cu proprietăți adsorbante față de pepsină și acizii biliari. Totodată, inhibează și hidroliza proteinelor de către pepsină, iar prin potențarea secreției de mucus și bicarbonați, cu menținerea gradientului de pH din stratul de mucus, precum și a regenerării epiteliului superficial, se implică în procesul de citoprotecție (11 ; 26).

Cum în intestin molecula de sucralfat nu poate fi desfăcută în monozaharidele structurale de către enzimele enterale, produsul este

neresorbabil, putînd fi astfel utilizat perioade îndelungate și cu efecte secundare minime (constipație în 2% din cazuri).

Administrat în doză de 1 g × 4/zi, cu o jumătate de oră înainte de mese și seara la culcare, produce o vindecare a ulcerului gastric în proporție de 63% din cazuri după 6 săptămîni de tratament (15). Eficacitatea sa în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal este apreciată ca echivalentă cimetidinei sau antiacidelor, frecvent recurgîndu-se la o administrare concomitentă a celor două medicamente, sucralfatul fiind luat cu 1—2 ore înaintea cimetidinei (11).

Carafatul (complex organic hidroxid de aluminiu-sucroză octosulfatată) are și el efecte protectoare față de mucoasa gastroduodenală, în doza de 1 g la o jumătate pînă la o oră postprandial ; este utilizat la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal care nu s-au vindecat după o perioadă de tratament de 6 săptămîni cu inhibitori ai receptorilor H_2 (10).

Bismutul coloidal (dicitrat de dipotassiumbismut) este folosit ca protector al leziunii ulceroase pentru că realizează, împreună cu mucusul și cu țesutul necrotic din fundul ulcerației, o peliculă care împiedică activitatea proteolitică a pepsinei. Reducerea acidității intragastrice anihilează activitatea produsului, de unde se contraindică administrarea sa concomitentă cu antiacide. Sub formă lichidă (5 ml × 4/zi) nu este acceptat totdeauna de bolnavi pentru gustul său neplăcut, condiționarea sa în tablete permițînd în schimb o utilizare mai mare. După 4—6 săptămîni de tratament cu agenți bismutici coloidali, s-a raportat o vindecare a ulcerului gastroduodenal în 75—88% din cazuri, posibilitatea unei intoxicații bismutice fiind foarte mică în condițiile nedepășirii dozelor (15). Ca orice preparat bismutic, determină colorarea în negru a scaunului, iar în tratamentul îndelungat se poate observa o pigmentare negricioasă a danturii.

Carbenoxolona (Biogastron, Ducgastron) este derivatul carboxipropionil al enoxolonei care, pentru efectul său protector asupra mucoasei gastroducdenale, este utilizat în tratamentul bolii ulceroase. Acest efect este rezultatul mai multor acțiuni, și anume : creșterea sintezei de mucus, preponderent a glicoproteinelor structurale, prelungirea duratei de viață a celulelor epiteliului de acoperire, creșterea rezistenței barierei mucoase la retrodifuzia ionilor de H^+ concomitent cu o acțiune antipeptică dependentă de doză, precum și inhibarea enzimei de metabolizare a prostaglandinelor. Așadar, împreună cu prostaglandinele, cimetidina, ranitidina și probantinul constituie grupa agenților terapeutici care au implicație directă în mecanismele de citoprotecție a mucoasei gastroduodenale (8). Eficacitatea sa este demonstrată de închiderea ulcerului gastroduodenal la 60—70% din cazuri, după un ciclu de tratament de 4—6 săptămîni (15). Carbenoxolona, administrată în doză de 150—300 mg pe zi, este folosită mai ales în tratamentul ulcerului gastric, dar efectele sale secundare de tip aldosteronic (retenție hidrosalină, edeme, hipertensiune arterială, hipokaliemie) îi restrîng utilizarea.

Spironolactona inhibă actiunea protectoare gastrică, efectele secundare ale carbenoxolonei fiind înlăturate de către diureticele tiazidice.

Scanned with OKEN Scanner

D. *Medicamente care cresc apărarea mucoasei și inhibă secreția acidă. Prostaglandinele*, grup de acizi grași nesaturați, alcătuiți din 20 de atomi, produși naturali cu concentrație crescută la nivelul mucoasei gastrointestinale, produc o inhibare puternică atît a secreției acide, cît și a celei de pepsină, stimulînd în schimb secreția de mucus și bicarbonat (efect citoprotector). PGE_1, PGE_2 și PGI_2 sînt prostaglandinele naturale cu eficiența cea mai mare asupra secreției gastrice, dar au o acțiune de scurtă durată (peroral sînt distruse de sucurile digestive, parenteral sînt rapid metabolizate). Derivații sintetici sînt, în schimb, rezistenți la digestie și au o durată de acțiune mai lungă. Utilizarea acestor derivați sintetici a permis obținerea, după 4 săptămîni de tratament, a vindecării ulcerului gastric în 58—62% și, respectiv, a celui duodenal în 56—90% din cazuri (3). Arbaprostilul (100—150 μg × 4/zi), misoprostolul (100—200 μg × 4/zi) sau enprostilul (35—70 μg × 2/zi) sînt derivați cu cea mai mare utilizare în studiile desfășurate pînă în prezent, efectele secundare cel mai des semnalate fiind : greață, vărsături, diaree, crampe abdominale, contracții uterine, cefalee.

Tratamentul cu prostaglandine s-a dovedit util în prevenirea leziunilor erozive și a ulcerelor postmedicamentoase, ca și în tratamentul ulcerului gastroduodenal.

E. *Modificatoare ale motilității gastroduodenale.* Aici sînt incluse diferite medicamente care s-au dovedit a avea o anumită eficacitate în tratamentul bolii ulceroase, dar care nu acționează în mod direct asupra secreției acide a stomacului sau asupra factorilor de creștere a rezistenței mucoasei. Între acestea notăm :

Metoclopramida (Reglan), derivat de benzamidă, antagonist al dopaminei, în doză de 10 mg × 3/zi determină relaxarea sfincterului pilloric și accelerarea peristaltismului gastroduodenal, cu favorizarea evacuării gastrice. Prin reducerea sau împiedicarea efectelor refluxului duodenogastric își găsește utilitatea în tratamentul ulcerului gastric. acțiunea sa fiind inhibată de anticolinergice.

Sulpirida (Dogmatil), substanță cu efecte asupra motilității gastrice, dar și de inhibare a secreției acide prin reducerea concentrației serice a gastrinei și a fluxului sanguin gastric, se folosește în tratamentul ulcerului gastroduodenal în doză de 50 mg × 3/zi. Pentru efectele sale psihotrope este indicată preferențial la bolnavii anxioși și în tratamentul ulcerului de *stress*.

Sedativele și tranchilizantele constituie un mijloc terapeutic adjuvant la bolnavii cu excitabilitate crescută, anxioși, cu insomnie.

Tratamentul puseului acut de ulcer gastroduodenal durează obișnuit o perioadă de 4—6 săptămîni, cea mai utilizată grupă de agenți terapeutici fiind reprezentată de inhibitorii receptorilor H_2, în alternanță cu sucralfatul, pirenzepina sau antiacidele cu anticolinergice. Dacă în ulcerul gastric carbenoxolona este folosită cu bune rezultate, în ulcerul duodenal își confirmă eficacitatea omeprazolul și trimipramina.

La sfîrșitul perioadei de tratament, se impune controlul endoscopic al ulcerului, la cei cu ulcer gastric lipsa de vindecare a acestuia necesitînd biopsie sub control endoscopic și urmărirea evoluției, în ve-

Scanned with OKEN Scanner

derea decelării în stadiul precoce a unui eventual cancer gastric. La cei la care ulcerul nu s-a vindecat după această perioadă, pe lîngă continuarea tratamentului cu aceleași doze (nu se vor depăși trei luni de tratament la cei cu ulcer gastric), se va verifica respectarea indicațiilor terapeutice și evitarea fumatului (inhibitor al acțiunii cimetidinei și ranitidinei) de către bolnav.

Prevenirea recidivelor de ulcer gastroduodenal se face cu ranitidină (150 mg) sau cimetidină (400 mg), doze unice nocturne. În ulcerul gastric se poate recurge și la sucralfat (1 g × 2/zi) sau carbenoxolonă (100 mg × 2/zi), iar în ulcerul duodenal la pirenzepină (50 mg × 2/zi), trimipramină (25 mg doză unică nocturnă) sau carbenoxolonă.

Bolnavii ulceroși vor evita medicamentele antiinflamatorii nesteroidice sau steroidice, deși corticoterapia în doze care nu depășesc 1 mg/kilocorp/zi pare a nu avea influență asupra recidivei ulcerului (15).

Tratamentul complicațiilor

Hemoragia digestivă. În prezent, studiile privind profilaxia hemoragiei digestive, mai ales în ulcerul de *stress,* conchid asupra realizării unei anaciditățI gastrice cu ranitidină (50 mg i.v. X 4/zi) sau cimetidină (400 mg i.v. X 4/zi), superioritatea asocierii de pirenzepină și antiacide urmînd a fi confirmată prin studii ulterioare de control (9 ; 27).

Hemoragia digestivă, a cărei incidență anuală variază între 47 și 144/100 000 locuitori, în peste trei sferturi din cazuri este secundară unui ulcer gastroduodenal, iar riscul de deces se situează între 5% și 10%, în funcție de localizarea duodenală sau gastrică a leziunii ulceroase (12). Utilizarea inhibitorilor de receptori H_2 are, se pare, o eficacitate mai mare în hemoragia din ulcerul gastric (cimetidină 400 mg i.v. X 4/zi), iar acidul tranexamic, agent antifibrinolitic administrat i.v. în doză de 1 g X 4/zi timp de 2 zile, apoi încă 5 zile *per os,* determină o reducere a mortalității (15).

Folosirea somatostatinei (250 μg/oră în perfuzie) și secretinei (0,25 U/kilocorp în perfuzie) se bazează pe capacitatea lor de a opri sîngerarea la 80% din bolnavii cu ulcer gastroduodenal, o creștere a retenției hidrosaline și a glicemiei fiind semnalate după somatostatină (27).

Fotocoagularea cu laser ND-Yag sub control endoscopic se utilizează numai cînd pierderea de sînge are loc dintr-o arteră bine delimitată, eventual după o prealabilă infiltrație transendoscopică cu adrenalină. Beneficiul adus de electrodul bipolar și sonda termică în tratamentul hemoragiei digestive urmează a fi dovedit prin studii ulterioare (24).

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical se aplică la bolnavii cu ulcer perforat, stenoză duodenopilorică, hemoragie digestivă (care depășește posibilitățile tratamentului conservator, este repetitivă), cancer gastric sau ulcer refractar la tratamentul medical. Referitor la diferitele tipuri de inter-

Scanned with OKEN Scanner

venție chirurgicală utilizate și consecințele acestora, în prezent se admite că vagotomia supraselectivă este urmată de un nivel scăzut al mortalității, iar ulcerul peptic postoperator este semnalat în 9% din cazuri după antrectomie simplă și numai în 4% cînd se adaugă vagotomia (10 ; 13). Desigur, localizarea leziunii ulceroase este determinată în alegerea de către chirurg a tipului de intervenție.

Cît privește prevenirea ulcerului peptic postoperator, se estimează că ranitidina și cimetidina sînt de un real folos, iar hipoglicemia din sindromul postprandial precoce poate fi prevenită, în contextul celorlalte măsuri terapeutice, de administrarea în timpul meselor a cca 10 g pectină (Leeds, cit. de 15).

Bibliografie

1. AHLQUIST D. A., DOZAIS R. R., ZINAMEISTER A., MALAGELADA J. R. — *Gastroenterology*, 1983, *85*, 522—528.
2. BRACKMANN H. P., BRINKHOFF H., DAMMANN H. G., SCHNEIBER H. J., SCHÜTZ E., SIMON B., STEGER F., WUNDERER A. — *Ther. Woche*, 1984, *34*, 5 232—5 237.
3. BRASSINNE A. — *Méd. et Hyg., (Genève)*, 1984, 42, 3 921—3 925.
4. CHEVREL B. — *Méd. Chir. Dig.*, 1984, *13*, 4, 307—309.
5. CHEVREL B. — *Méd. Chir. Dig.*, 1984, *13*, 5, 341—342.
6. DAMMANN H. G., HACUBASCH TH., WALTER TH. D., MÜLLER P., SIMON B. — *Ther. Woche*, 1984, *34*, 5 092—5 100.
7. DELATTRE M., DICKSON B. — *Lancet*, 1984, 8 377, 625.
8. DUCHATEAU A., ZEITOUN P. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1984, 42, 269—273.
9. ÉTIENNE A., WEGMANN D., FIMMEL C., GUYOT J., DÜRAT A., STUBY K., BLUM A. L. — *Méd. et Hyg., (Genève)*, 1984, 42, 37—53.
10. HISCHOWITZ B. I. — Gastric ulcer, în : „Current therapy in gastroenterology and liver disease" *Bayless T. M.* (sub red.), B. C. Decker Inc., Philadelphia, Toronto, The C. V. Hosby Comp. St. Louis, Toronto, Londra, 1984.
11. HOLLANDER D. — în *ibid.* 10.
12. HUBER O. F., MEYER P. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1984, 42, 3 209—3 213.
13. KAHEL T., HUBER O., HOURIET M., ROHNER A. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1984, 42, 2 816—2 818.
14. KONTUREK S. J., OBTULOWICZ W., KWIECIEN N., OLESKY J. — *Scand. J. Gastroent.*, 1984, 19 (supl. 101), 75—77.
15. LOIZEAU E. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1984, 42, 2 810—2 814.
16. MYREN J. — *Scand. J. Gastroent.*, 1983, *18*, 8, 993—997.
17. OLBE L., LIND T., CARLSSON E., CEDERBERG C., HELANDER H., WALLMARK B., LARSSON H. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1984, 42, 274—276.
18. PAPAZIAN A. — *Méd. Chir. Dig.*, 1984, *13*, 2, 107—108.
19. RICHARDSON C. T. — în : *Stein J. H.* (sub red.), Little Brown and Co., Boston, 1983.
20. VALLOT T., GIACHETTI A., HAMMER R. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1984, 42, 264—268.
21. VARAS M. J., OLIVA I. — *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.*, 1984, *65*, 4, 349—352.

Scanned with OKEN Scanner

Bazele fiziopatologice ale terapiei aplaziilor medulare

G. GRIGORIU, ŞT. BERCEANU

Aplazia medulară este rezultatul unei afectări grave a sistemului hematopoietic, interesînd cele două componente ale acestuia — celulele stem și micromediul hematopoietic. În esență, lipsa celulelor stem duce la depopularea măduvii osoase de celulele parenchimului „mieloid" și înlocuirea acestora prin celule adipoase. Rezultatul este pancitopenia din sînge și uneori deficite ale sistemului imunitar. Dacă citopenia interesează toate cele trei serii mieloide (eritro-, granulo- și trombocitară) sau cel puțin două, aplazia este numită globală ; altfel, aplazia este parțială : eritrocitară, granulocitară sau megacariotrombocitară (tabelul 66).

TABELUL 66

Aplaziile medulare

1. Aplazii medulare globale (pancitopenice)
   a) dobîndite : secundare și idiopatice
   b) congenitale : anemia Fanconi
2. Aplazii medulare parțiale
   a) eritrocitare
      — dobîndite — timon (50%)
      — congenitale : anemia Diamond—Blackfan
   b) granulocitare
      — dobîndite — agranulocitoza
      — congenitale : disgenezia reticulară
        sindromul Schwachman—Diamond
   c) megacariocitare
      — dobîndite
      — congenitale — sindromul radiusului absent

Scanned with OKEN Scanner

Termenul de aplazie medulară, utilizat de noi, este sinonim cu cel de anemie aplastică din literatura anglo-saxonă, mai frecvent folosit și cu cel de panmielopatie din literatura germană. Mai corect ar fi să i se spună pancitopenie aplastică sau aplazie pancitopenică, dar primii termeni sînt tradiționali.

Diagnostic

Diagnosticul aplaziilor medulare este în general ușor de stabilit. Simptomele și semnele pacientului cu aplazie medulară globală sînt legate de seriile celulare afectate. Hipoxia anemică este întotdeauna prezentă, deoarece anemia este o constatare obligatorie. Sindromul hemoragic este de tip trombocitopenic, cu purpură cu elemente hemoragice mici, dispuse simetric, îndeosebi pe gambe, coapse, abdomenul inferior. Pe mucoasa bucală se pot observa bule hemoragice de diverse dimensiuni. Epistaxisul este o manifestare frecventă și repetată, uneori foarte exprimat, necesitînd o intervenție de urgență. De asemenea, meno- sau metroragiile pot avea o abundență și o severitate extremă. Cu toate acestea, marile urgențe hemoragice din aplaziile medulare globale severe sînt reprezentate de hemoragiile digestive și de cele cerebrale. În hemoragiile digestive, intervenția de urgență este de obicei salutară, în timp ce pacienții cu hemoragii cerebrale evoluează spre comă și deces. Infecția poate fi prima manifestare a bolii. Absența neutrofilelor face ca infecțiile să aibă cîteva caractere particulare, printre care predominanța septicemiilor cu germeni gramnegativi, lipsa puroiului (un abces perianal sau o amigdalită evoluează cu necroză), pneumonia este deseori fără imagine radiologică netă. În general, infecțiile neutropenicilor sînt de mare gravitate, din care cauză trebuie depuse toate eforturile pentru identificarea sediului infecției și a agentului patogen.

Examenul pe aparate nu evidențiază semne relevante. De mare importanță este absența spleno- sau hepatomegaliei. Prezența acestora semnalează o pancitopenie de altă cauză decît prin aplazie medulară. Numai tîrziu, în cursul evoluției, poate apărea spleno- sau hepatomegalia, ca urmare a transfuziilor repetate sau a unei hepatite cronice. Mai important este un istoric cu privire la expunerea la toxice industriale, medicamente, infecții virale cunoscute ca aplaziante. Uneori, o hemoglobinurie paroxistică nocturnă sau o boală autoimună ca lupusul eritematos sistemic pot să preceadă apariția unei aplazii medulare (60).

În aplazia medulară pancitopenică congenitală (sindromul Fanconi) se asociază tulburări de creștere (55%), microencefalie (50%), retardare mentală (20%), absența radiusului și degete hipoplastice (60%), hipogonadism (20%), malformații renale (30%) și pigmentare anormală a pielii (75%).

Semnele de laborator din sîngele periferic nu au valoare de diagnostic. În afara reducerii lor cantitative, celulele sîngelui au aspect normal. Eritrocitele sînt normocitare, normocrome, doar rareori macrocitare. Lipsesc incluziile în eritrocite. Granulocitele au aspect normal. Trombocitele sînt mici și egale între ele, ca expresie a lipsei de producere. Un element important pentru diagnostic este absența eritroblastelor. Prezența acestora, întocmai ca splenomegalia, indică hematopoieză extra-

Scanned with OKEN Scanner

medulară, imposibil de realizat într-o afecțiune în care celulele stem hematopoietice din măduvă sînt drastic reduse cantitativ și nu pot migra spre alte teritorii de hematopoieză ancestrală.

Cel mai important element pentru diagnosticul de laborator este furnizat de puncția-biopsie a măduvei osoase. Aceasta pune în evidență dispariția celulelor parenchimului medular, precursorii celulelor mature din sînge și înlocuirea acestora cu țesut adipos. La puncția-biopsie se obține un fragment decolorat, care lasă o amprentă grăsoasă pe lamă. Rezultatul examenului histologic exprimă două elemente : a) procentul de țesut adipos (ținînd seama că în mod obișnuit areolele de grăsime ocupă mai puțin de 50% din suprafața secțiunii), raportat la parenchimul medular restant ; b) celularitatea neparenchimatoasă — limfocite, plasmocite, macrofage, fibrocite, mastocite. Examenul histologic al măduvei osoase este obligatoriu pentru diagnosticul aplaziilor medulare, deoarece puncția aspiratorie poate fi fals acelulară sau poate furniza cîțiva grunji de parenchim restant, din care să apară o imagine falsă. În același timp, biopsia măduvei osoase este necesară pentru a pune în evidență altă afecțiune, care se manifestă cu citopenie (limfoame, leucemii acute, dismielopoieze).

Dintre investigațiile de laborator ajutătoare notăm fosfataza alcalină leucocitară, la un scor ridicat în aplaziile medulare, în contrast cu valorile normale sau scăzute din sindroamele mielodisplazice. Testul Ham este pozitiv într-un număr mic de cazuri, indicînd hemoglobinuria paroxistică nocturnă sau o asociere a acesteia cu aplazia medulară (60). Testul Coombs este de obicei negativ, dar atunci cînd apare intens pozitiv sugerează o posibilă patogenie imună a pancitopeniei (27). Anemia Fanconi poate fi confirmată prin studiul cromozomilor din limfocitele sîngelui periferic, găsindu-se rupturi cromozomiale, translocații de cromatide și endoreduplicații poliploide.

În concluzie, diagnosticul aplaziei medulare se face pe baza pan- sau monocitopeniei, a măduvei osoase hipocelulare la examenul histologic și a absenței unei infiltrații maligne.

Diagnosticul diferențial al aplaziilor medulare cuprinde toate afecțiunile ce au ca manifestare principală pancitopenia (tabelul 67).

Formele clinice

În funcție de intensitatea afectării celulelor stem hematopoietice, se deosebesc mai multe grade de aplazie : minimă, medie și severă. O deviere redusă (forma minimă) de la valorile normale (Hb = 11 g/dl, granulocite > 1 000/µl, trombocite > 80 000/µl) trece neobservată, este descoperită întîmplător și nu necesită tratament. Nici forma medie (Hb = 8 g/dl, granulocite > 500/µl, trombocite > 20 000/µl) nu reprezintă o amenințare pentru viața pacientului decît în cazuri de solicitare anormală (accidente, operații, stări infecțioase). Tratamentul acestor forme este de stimulare a țesutului hematopoietic rămas intact. Forma severă de boală are criterii precise (tabelul 68) stabilite de Grupul internațional de studiu al aplaziilor medulare (16). Severitatea evoluției acestei forme de aplazie medulară, cu mortalitate de 80% la 6 luni, impune utilizarea tuturor mijloacelor terapeutice cunoscute.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 67

Cauzele pancitopeniilor

1. Aplazia medulară
2. Înlocuirea măduvei
   a) mielofibroza, mieloscleroza
   b) osteopetroza
   c) carcinomul metastatic
   d) leucemia acută
   e) mielomul multiplu
   f) boala Hodgkin şi alte limfoame
   g) boala Gaucher, Niemann-Pick şi Letterer-Siwe
   h) anemia eritroblastică refractară
   i) sindromul Di Guglielmo
3. Hipersplenism
   a) splenomegalia congestivă
   b) boala Hodgkin, limfomul, leucemia
   c) boala Gaucher, Niemann-Pick, Letterer-Siwe
   d) Kala-azar, sarcoidoza
   e) pancitopenia splenică primară
4. Infecţii
   a) tuberculoza miliară
   b) bolile fungice diseminate
   c) septicemia fulminantă
   d) malaria
5. Boli prin carenţe
   a) deficitul de vitamină B_{12} şi acid folic
   b) deficitul de piridoxină
6. Coagulopatia de consum
7. Hemoglobinuria nocturnă paroxistică

TABELUL 68

Criteriile pentru diagnosticul aplaziilor medulare severe
(după „Grupul internaţional de studiu al aplaziilor medulare" — 16)

Măduvă: celularitate mai mică de 25% din normal, sau celularitate mai mică de 50%, cu mai puţin de 30% celule hematopoietice
Sînge periferic (cel puţin două din următoarele valori):
Granulocite sub 500 /µl
Trombocite sub 20 000/µl
Anemie cu un număr de reticulocite corectat mai mic de 1%

Etiologie

Aplazia medulară poate să fie congenitală sau dobîndită. Dintre cele dobîndite, cel puţin 50% sînt de cauză necunoscută (în S.U.A. 40—70%, în Japonia 90%. În cazuistica noastră, 75% din aplaziile medulare sînt idiopatice. Această situaţie este mai frecventă la persoanele în vîrstă (17).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 67

Cauzele pancitopeniilor

1. Aplazia medulară
2. Înlocuirea măduvei
   a) mielofibroza, mieloscleroza
   b) osteopetroza
   c) carcinomul metastatic
   d) leucemia acută
   e) mielomul multiplu
   f) boala Hodgkin şi alte limfoame
   g) boala Gaucher, Niemann-Pick şi Letterer-Siwe
   h) anemia eritroblastică refractară
   i) sindromul Di Guglielmo
3. Hipersplenism
   a) splenomegalia congestivă
   b) boala Hodgkin, limfomul, leucemia
   c) boala Gaucher, Niemann-Pick, Letterer-Siwe
   d) Kala-azar, sarcoidoza
   e) pancitopenia splenică primară
4. Infecţii
   a) tuberculoza miliară
   b) bolile fungice diseminate
   c) septicemia fulminantă
   d) malaria
5. Boli prin carenţe
   a) deficitul de vitamină B_{12} şi acid folic
   b) deficitul de piridoxină
6. Coagulopatia de consum
7. Hemoglobinuria nocturnă paroxistică

TABELUL 68

Criteriile pentru diagnosticul aplaziilor medulare severe
(după „Grupul internaţional de studiu al aplaziilor medulare" — 16)

Măduvă: celularitate mai mică de 25% din normal, sau celularitate mai mică de 50%, cu mai puţin de 30% celule hematopoietice
Sînge periferic (cel puţin două din următoarele valori):
Granulocite sub 500 /µl
Trombocite sub 20 000/µl
Anemie cu un număr de reticulocite corectat mai mic de 1%

Etiologie

Aplazia medulară poate să fie congenitală sau dobîndită. Dintre cele dobîndite, cel puţin 50% sînt de cauză necunoscută (în S.U.A. 40—70%, în Japonia 90%. În cazuistica noastră, 75% din aplaziile medulare sînt idiopatice. Această situaţie este mai frecventă la persoanele în vîrstă (17).

Scanned with OKEN Scanner

Dificultatea de a stabili un agent cauzal provine din observația că din numeroase persoane expuse la acțiunea aceluiași factor numai cîteva fac aplazie medulară. În plus, intervine și faptul că în condițiile vieții moderne aceeași persoană este expusă simultan la mai mulți agenți considerați aplazianți. În condițiile actuale, agentul cauzal este incriminat numai prin asociere ; nu există un test de laborator cu valoare de predicție a afectării celulelor stem de către un toxic.

Toxicele chimice și medicamentele. Acțiunea lor asupra hematopoiezei este legată de doză sau este de natură alergică. Doze mari de benzen, iradiere sau citostatice sînt urmate invariabil de aplazie medulară. Dozele uzuale de cloramfenicol sau fenilbutazonă pot da aplazie la unu din 10 000 de pacienți.

Benzenul este cunoscut de multă vreme ca mielotoxic. Este utilizat în industria solvenților organici fiind foarte volatil și intră în compoziția solvenților de vopsele, kerosenului, degresorilor și alții. Modul de acțiune pare să fie prin inhibarea sintezei ADN în celulele medulare diferențiate și prin lezarea celulelor formatoare de colonii granulomonocitare (CFC—GM). Anomaliile hematologice mai des întîlnite sînt anemia hemolitică, metaplazia mieloidă, limfopenia, leucemia acută mieloblastică, dar cea mai frecventă este pancitopenia datorită hipoplaziei medulare sau cu măduvă hiperplastică dar ineficientă (80).

Pancitopenia poate să apară la distanță de ani după expunerea la benzen, dar asemenea reacții întîrziate pot fi simple coincidențe. În cele mai multe cazuri, depresia medulară apare la scurt timp după expunere, cu o relație strînsă între cantitatea toxicului și durata expunerii pe de o parte și severitatea depresiei medulare pe de altă parte. Dezvoltarea ulterioară a leucemiei la pacienți cu pancitopenie cu măduvă hiperplazică, ineficientă, a făcut ca benzenul să fie considerat agent cu potențial leucemogen (80).

Cloramfenicolul este medicamentul cel mai cunoscut pentru acțiunea sa aplaziantă. Incidența aplaziei medulare este de 1 la 10 000—40 000 de pacienți tratați cu cloramfenicol. În mod obișnuit, cloramfenicolul are o acțiune proporțională cu doza de inhibare a sintezei de proteine și cu scăderea activității ferochelatazei (82), urmată de anemie. De asemenea, cloramfenicolul inhibă formarea de colonii eritroide și granulomonocitare *in vitro* (31).

Acțiunea aplaziantă a cloramfenicolului nu are loc prin mecanismul de mai sus, nu este legată de doză și se exercită alergic. S-a arătat că la pacienții în remisiune după aplazie medulară indusă de cloramfenicol, inhibiția sintezei ADN în celulele măduvei osoase de către cloramfenicol se produce cu doze mai mici decît dozele necesare pentru aceeași inhibiție a ADN la persoanele normale. Mai recent, s-a dovedit că nucleul nitrobenzenic, prezent în cloramfenicol, printr-un proces de sinteză reducțională dă naștere la nitrozocloramfenicol (82). Acesta are o acțiune de inhibare a sintezei ADN mult mai intensă decît colramfenicolul, acțiune care nu este reversibilă prin îndepărtarea drogului. Aplazia prin cloramfenicol ar putea fi produsă la indivizii al căror mediu este favorabil sintezei reducționale de nitrozocloramfenicol. Acțiunea citotoxică asupra celulelor stem hematopoietice poate avea loc prin interacțiunea cu ADN sau prin declanșarea unui răspuns imun (63),

Scanned with OKEN Scanner

posibil prin alterarea antigenelor de suprafață a celulelor stem de către droguri. Reacția idiosincrazică ar fi posibilă prin : a) un metabolism anormal al drogului ; b) o anomalie genetică a celulelor stem și/sau o afectare anterioară a acestora ; c) o reacție imună ce interesează drogul ; d) o lezare coincidentă a celulelor stem făcîndu-le susceptibile la drog (78) ; e) afectarea micromediului hematopoietic (56). Lezarea măduvei osoase de către cloramfenicol poate avea la bază și o predispoziție genetică. Sînt cunoscute apariția aplaziei medulare la gemeni monozigoți și faptul că măduva ascendenților pacienților prezintă o afectare a sintezei ADN, similară cu cea a copiilor (82).

Dată fiind gravitatea aplaziilor medulare s-ar putea crede că este util să previi o asemenea complicație prin testarea *in vitro* a sensibilității celulelor stem la acțiunea drogurilor. S-au făcut propuneri în acest sens, au fost imaginate teste corespunzătoare, dar un asemenea program este nerealizabil în practică din cauza costului foarte ridicat. Mult mai eficientă este renunțarea la folosirea drogurilor cu potențial de leziuni alergice Cloramfenicolul, în primul rînd, ar trebui scos din uz, așa cum s-a procedat în multe țări.

Testarea sensibilității hematopoiezei la droguri și orice alte substanțe chimice ar fi într-adevăr utilă pentru pacienții cu aplazie medulară ce ajung la remisiune, pentru a detecta agenții ce trebuie definitiv eliminați din ambianța pacientului în scopul prevenirii recidivelor.

Alte medicamente cu risc de producere a aplaziilor medulare sînt *fenilbutazona* și *oxifenbutazona* (35 ; 65). Acțiunea lor a fost mai puțin studiată. S-a arătat că acetanilida, care este metabolizată de aceeași enzimă hepatică oxidativă ca și fenilbutazona, are un *clearance* prelungit la pacienții cu anemie aplastică indusă de fenilbutazonă (23), sugerînd că fenilbutazona ar acționa asupra celulelor stem prin realizarea unor niveluri sanguine crescute în condițiile unui deficit enzimatic hepatic.

Iradierea este considerată o cauză a aplaziilor medulare, deoarece s-a observat că pacienții iradiați pentru spondilită anchilozantă au o incidență a aplaziei medulare de 40 de ori mai mare decît populația generală. De asemenea, radiologii americani fac aplazie medulară de 20 de ori mai frecvent decît restul populației (17). Cu toate acestea, supraviețuitorii bombardamentului atomic de la Hiroshima și Nagasaki se comportă ca și populația generală.

Infecția cea mai frecvent incriminată în aplazia medulară este hepatita acută virală. Aproximativ 0,3—0,5% din cazurile de aplazie medulară apar după o hepatită francă (de obicei non-A, non-B). Acestea au un prognostic sever (34). De reținut că 25% din pacienții cu aplazie medulară au alterări funcționale hepatice în momentul diagnosticului, reflectînd infecții subclinice sau expunere la droguri hepatotoxice. Ipoteza după care disfuncția hepatică poate duce la o tulburare a detoxifierii față de un agent potențial mielotoxic nu a fost confirmată. Este posibil ca virusul hepatitei să interfereze cu funcția de autoperpetuare a celulelor stem. Sînt cunoscute și alte virusuri care pot da depresie hematopoietică (45).

În tuberculoză, inclusiv în cea provocată de micobacterii atipice, bruceloză și boli parazitare, pancitopenia este de obicei secundară dis-

Scanned with OKEN Scanner

trucției periferice și hipersplenismului. De fapt, este dificil de stabilit dacă o infecție produce aplazia medulară, dacă este consecința citopeniei din cursul aplaziei sau dacă aplazia este rezultatul terapiei antiinfecțiose.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă apare la 5—10% din pacienții cu aplazie medulară (66). În evoluția pacienților cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă, 25% fac aplazii medulare. De fapt, la cei mai mulți pacienți cu aplazie medulară se dezvoltă în cursul evoluției o populație celulară minoritară, cu o sensibilitate crescută la complement.

Leucemia se prezintă in 1—5% din cazurile cu aplazie medulară. Aceasta poate apărea ca urmare a supresiei hematopoiezei normale prin factori eliberați de celulele leucemice. Este posibil, de asemenea, ca un defect ce se exprimă inițial ca aplazie medulară să progreseze spre leucemie. Normalizarea rapidă a hematopoiezei după terapia cu steroizi sugerează prezența leucemiei acute limfoblastice și nu a aplaziei medulare. S-au raportat cazuri de aplazie medulară precedînd apariția unei leucemii cu celule păroase (43).

Patogenie

Hematopoieza normală se dezvoltă numai în măduva osoasă, într-un micromediu specific constînd din stromă, microvasculatură, fibroblaste, celule adipoase, celule endosteale și os (32). În acest mediu se găsesc celulele stem pluripotente, care evoluează spre celule stem orientate către eritropoieză, granulomonocitopoieză, megacariocitopoieză și limfopoieză (fig. 46). Întregul sistem este sub controlul reglatorilor hormonali cu acțiune la distanță, dintre care cel mai bine cunoscut este eritropoietina și a unor reglatori cu acțiune de distanță scurtă sau de tip celulă-celulă (21). Celulele stem hematopoietice pluripotente sînt

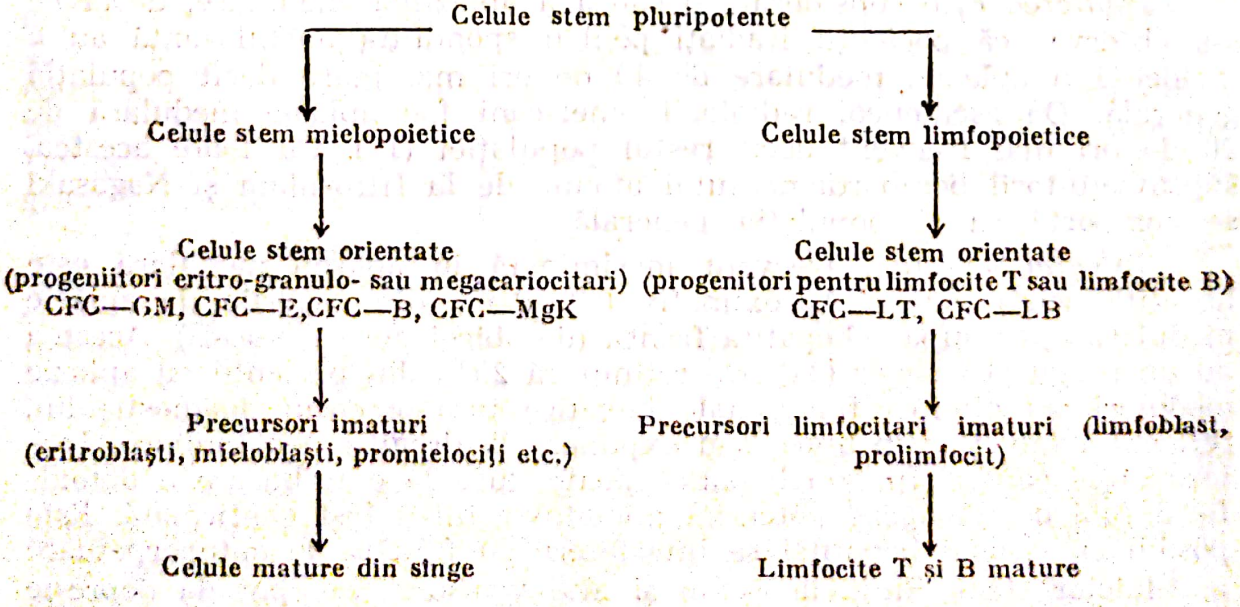


Fig. 46. — Hematopoieza. CFC = Celulă formatoare de colonii *in vitro*, similară cu celulă stem orientată sau cu celulă progenitoare. GM = Granulomonocitare. E = Eritroidă. B = Eritroidă „burst" mai timpurie decît E. MgK = megacariocitară. LT = Limfocitară T. LB = Limfocitară B.

Scanned with OKEN Scanner

cele care la șoarece pot fi testate prin capacitatea de formare a coloniilor splenice *in vivo*, iar la om cele ce formează coloniile mixte *in vitro*. Celulele stem orientate spre eritropoieză (CFC—E și CFC—B), granulomonocitopoieză (CFC—GM), megacariocitopoieză (CFC—MgK) sau limfocitopoieză (CFC—LT și CFC—LB) pot fi testate în culturi pe medii semisolide. În compartimentul celulelor stem orientate are loc o activitate proliferativă intensă pentru asigurarea diferențierii spre precursorii celulelor mature. Dacă solicitarea pentru diferențiere este mai mare (hemoragii, infecții), diviziunile omotipice nu mai pot menține constant numărul de celule stem orientate și are loc un influx de celule din compartimentul celulelor stem pluripotente. Dacă acest compartiment este afectat, dacă nu mai poate răspunde solicitărilor, numărul tuturor tipurilor de celule stem diminuă, numărul de celule în curs de maturare din fiecare serie mieloidă scade de asemenea, țesutul adipos se extinde și apare aplazia medulară.

Teoretic, aplaziile medulare provin din deficiențe cantitative sau calitative ale celulelor stem hematopoietice, anomalii ale micromediului, deficite ale stimulilor umorali sau celulari sau dintr-o acțiune imunologică îndreptată împotriva oricăruia din elementele de mai sus (5).

Cele mai multe fapte converg către o patogenie a anemiilor aplastice prin lezarea celulelor stem hematopoietice. Evenimentul central în aplaziile medulare este diminuarea, uneori pînă aproape de dispariție, a celulelor stem pluripotente. Deoarece, de obicei, limfocitele rămîn numeric și funcțional normale, este posibil ca leziunea să fie de fapt cantonată la nivelul celulelor stem mieloide, lăsîndu-le intacte pe cele limfoide, cel puțin la începutul bolii.

Afectarea celulelor stem, numerică sau funcțională, poate avea loc în numeroase moduri : a) acțiunea toxică a unor substanțe chimice utilizate în industrie, de folosință casnică sau cosmetică, medicamente ; b) radiații ionizante ; c) infecții virale sau bacteriene ; d) prin mecanisme imunologice umorale sau celulare.

În afara acțiunii pe căi imunologice, ce poate fi identificată în bună măsură prin teste *in vitro*, toate celelalte modalități etiopatogenice sînt doar presupuse, suspectate pe baza alăturării circumstanțiale a debutului bolii cu prezența factorilor toxici amintiți în mediul de muncă sau de viață al pacientului. Cu toate dificultățile întîmpinate trebuie depuse insistențe pentru găsirea unor agenți cauzali, fie o analiză minuțioasă a locului de muncă, fie vopsele, lacuri utilizate în locuință, cosmetice sau medicamente considerate minore ca aspirina, antihistaminicele, somniferele.

Indiferent de cauză, efectul este disfuncția sau diminuarea celulelor stem. Trebuie însă subliniat că lezarea celulelor stem în aplaziile medulare este calitativ deosebită de mielodepresia pasageră, în relație directă cu doza, care apare după citostatice. În cele mai multe cazuri de aplazii medulare, celulele stem hematopoietice sînt permanent la valori foarte reduse, chiar în perioadele de remisiune obținută fără transplantare.

Compartimentul celulelor stem este considerat inepuizabil. Totuși, din experiențe pe animale, se știe că refacerea celulelor stem după o acțiune toxică, aplaziantă repetată, este din ce în ce mai puțin exprimată, ducînd în cele din urmă la aplazie ireversibilă (36). De asemenea,

expuneri repetate la citostatice active în afara ciclului celular, cum sînt Myleranul și nitrozoureea, duc la reducerea prelungită și adesea ireversibilă a celulelor stem (46). Este posibil ca pancitopenia periferică să apară atunci cînd capacitatea de regenerare a celulelor stem pluripotente a scăzut, prin influențări repetate ale toxicelor, sub nivelul necesar susținerii compartimentului de celule stem orientate. Acestea din urmă devin hiperactive, cu un tranzit celular rapid, explicînd producerea macrocitelor (*„stress erythrocytes"*) și creșterea hemoglobinei fetale (4).

La șoareci, reducerea cantității de celule stem pluripotente la 10% din normal duce la blocarea diferențierii pînă cînd autoreplicarea asigură refacerea parțială a compartimentului. Un asemenea mod de acțiune este posibil și în aplaziile medulare (52). O altă ipoteză ia în considerare un defect calitativ al celulelor stem hematopoietice, care ar duce la continuarea diferențierii acestora chiar cînd numărul lor este foarte redus, provocînd epuizarea compartimentului (11). Un același agent reduce numărul de celule stem hematopoietice și produce anomalii la celulele supraviețuitoare sau celulele stem sînt anormale de la început la pacienții sensibili la acțiunea toxicelor ? (78). S-ar putea ca la acest nivel, al diferențierii celulelor stem hematopoietice, să se găsească apropierea dintre leucemiile acute și aplaziile medulare. Ambele afecțiuni pot fi cauzate de aceiași agenți, prin lezarea celulelor stem, numai că în leucemii diferențierea acestora este anormală, pe cînd în aplazii diferențierea este blocată (78).

Faptul că din numeroase persoane expuse la acțiunea unui toxic numai cîteva fac aplazie medulară pune în discuție existența unei sensibilități individuale particulare a celulelor stem. Această sensibilitate poate fi cauzată de un deficit genetic sau cîștigat în eliminarea sau detoxifierea unor substanțe nocive, inclusiv medicamente (80). De asemenea, este posibilă o sensibilitate neobișnuită a celulelor stem. Indivizii cu un defect familial de captare celulară și utilizare a folaților (15) sînt normali din punct de vedere hematologic, dar în mare parte celulele lor stem sînt vulnerabile la acțiunea unor toxice. Este posibil ca unii indivizi să prezinte o stare de „aplazie latentă", așa cum șoarecii tratați cu Myleran pînă la inducerea unei aplazii asimptomatice au celulele stem foarte sensibile la acțiunea cloramfenicolului (52).

La șoareci există două tipuri de aplazie medulară congenitală : unele animale au un defect al celulelor stem (W/W^v), altele au un micromediu inadecvat ($S1/S1^d$). La șoarecii $S1/S1^d$ transplantarea de celule medulare normale nu este capabilă să restaureze hematopoieza (5). Succesele obținute prin transplantarea de celule medulare în aplaziile medulare (5 ; 17 ; 65) la om au făcut să se creadă că este foarte puțin probabilă patogenia prin defect al micromediului (11 ; 65). În același sens sînt interpretate și nivelurile scăzute de CFC—GM și CFC—E în măduva și sîngele celor mai mulți pacienți (9 ; 37 ; 53 ; 66), precum și absența anomaliilor ultrastructurale în stroma medulară (61). Cu toate acestea, s-a demonstrat recent că în cursul transplantării de măduvă osoasă are loc un transfer de macrofage, osteoclaste și celule, care constituie substratul nutritiv al culturilor *in vitro* de lungă durată (72). Astfel a revenit în actualitate posibilitatea ca măduva grefată să poată restaura micromediul hematopoietic *in vivo*.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia imună. Intervenţia unui mecanism imunologic în scăderea pînă aproape de dispariţie a numărului de celule stem a intrat în discuţie odată cu observaţiile de refacere spontană, autologă a măduvei osoase după rejectarea celulelor medulare alogene. Prinderea grefei de celule medulare este posibilă numai după suprimarea oricărui răspuns imun al gazdei prin chimio- sau radioterapie în doze letale. În unele cazuri, imunosupresia nu a fost eficientă, celulele transplantate au fost rejectate, dar în loc de exitusul considerat inevitabil hematopoieza pacientului s-a refăcut. Investigaţiile au dovedit că refacerea a avut loc din puţinele celule stem ce au supravieţuit regimului de condiţionare imună. Celulele stem erau puţine şi înainte, dar după condiţionare sistemul imun al gazdei a fost anihilat, permiţînd dezvoltarea nestingherită a celulelor stem restante. Cercetări de cocultură a măduvei osoase sau a limfocitelor din sîngele pacienţilor şi al persoanelor normale au demonstrat existenţa unor limfocite cu efect supresor sau ucigător asupra celulelor formatoare de colonii granulomonocitare (CGC—GM) sau eritroide (CFC—E, CFC—B) *in vitro* (41). Alţi cercetători au arătat că acţiunea supresoare a limfocitelor era datorată în multe cazuri transfuziilor incompatibile în sistemul HLA (67). Cu toate acestea, supresia celulelor stem de către limfocite a fost observată şi în cazuri de aplazie medulară fără transfuzii.

Rolul supresor asupra celulelor medulare formatoare de colonii a fost evidenţiat fără dubii *in vitro* în coculturile în care au fost utilizate limfocite autologe (57). Experimente interesante au arătat că separarea limfocitelor T din suspensia de celule medulare de la pacienţi cu aplazie medulară duce la o accentuare a creşterii coloniilor eritroide (CFC—B). Reintroducerea în cultură a limfocitelor T autologe are ca rezultat o diminuare a numărului de colonii eritroide (73). În alte studii nu a putut fi detectat nici un efect inhibitor al limfocitelor medulare asupra granulopoiezei *in vitro* la 13 pacienţi cu aplazie medulară. Depleţia măduvei osoase de limfocitele T a fost obţinută prin incubarea măduvei cu globuline antilimfocitare (71). Reacţii alo- şi autoimune, cum este citotoxicitatea împotriva limfocitelor alogene şi autologe de la fraţi identici în sistemul HLA, au fost demonstrate la 117 pacienţi cu aplazie medulară severă (79). Se acceptă că limfocitele T normale din sîngele periferic conţin cel puţin două subpopulaţii distincte funcţional, cu acţiune reglatoare opusă asupra CFC—B (74). Acest rol a fost confirmat de cele cîteva cazuri de transplantare de măduvă la gemeni identici, homozigoţi la care prinderea grefei nu a avut loc decît după imunosupresia gazdei (6). Dovada clinică cea mai evidentă a existenţei unei acţiuni imunosupresive asupra celulelor stem la pacienţii cu aplazie medulară este reprezentată de cazurile de refacere a hematopoiezei după imunosupresia cu ser antilimfocitar (24 ; 31).

Interesarea celulelor stem pluripotente sau orientate într-un proces imunologic este posibilă datorită antigenelor pe care aceste celule le dobîndesc sau le pierd în cursul diferenţierii (29 ; 51), conferindu-le fonotipul de suprafaţă. Acţiunea imunologică asupra celulelor stem poate avea loc prin fixarea diverşilor agenţi străini, medicamente sau virusuri, pe suprafaţa acestora servind în continuare drept heptenă, care iniţiază reacţia autoimună a limfocitelor pacientului. În investigaţii ulterioare,

Scanned with OKEN Scanner

limfocitele T din măduva a 7 pacenți cu aplazie medulară severă în remisiune au fost fracționate în subpopulații TG^+ și TG^- în funcție de receptorii lor pentru fracțiunea Fe a IgG, apoi cocultivați cu celule medulare autologe și/sau alogenice. În acest fel, s-a arătat că mielosupresia era mediată de către celulele medulare TG^+, probabil printr-un factor solubil (8). Acesta a fost considerat ca o activitate inhibitorie a formării de colonii, derivată din limfocite T, putînd fi asimilată cu o substanță asemănătoare interleukinei. Inhibiția CFC—GM din măduva normală de către limfocitele pacientului a fost observată de unii în 20% din cazuri (53). Studii cu anticorpi monoclonali au dus la concluzia că mecanismul imunosupresor ar fi legat de reducerea raportului de limfocite OKT 4 față de OKT 8. Pacienții în această situație au răspuns la tratamentul imunosupresor, după care raportul OKT 4 : OKT 8 a revenit la normal (44).

Se poate afirma că mecanismele patogenice din aplazia medulară sînt eterogene (1). La același pacient pot fi active mai multe modalități patogenice. De exemplu, o sensibilitate anormală a precursorilor hematopoietici ai pacientului la celulele sale inhibitorii, sugerează asocierea a cel puțin două mecanisme ; de asemenea, persistența defectelor celulelor stem și a celulelor supresive hiperactive în măduva osoasă a pacienților aflați în remisiune după tratamentul imunosupresor.

Date interesante provin din studiile asupra aplaziilor eritroide pure, prima dintre afecțiunile din acest grup în care s-au obținut dovezi cu privire la un mecanism patogenic autoimun și la care tratamentul imunosupresiv a fost eficace. Două modalități patogenice au fost puse în evidență : una prin imunosupresie mediată celular și cealaltă prin acțiunea anticorpilor.

Cea mai frecventă boală asociată cu aplazia eritroidă pură mediată celular este leucemia limfatică cronică de tip T. În unele cazuri, supresia eritroidă a fost consecința interacțiunii dintre progenitorii eritroizi și limfocitele T maligne (38) ; alteori, acțiunea limfocitelor T maligne a fost îndreptată atît împotriva precursorilor eritroizi, cît și asupra sintezei de imunoglobuline, deci a limfocitelor B (55).

În marea majoritate a cazurilor din literatură au fost descrișii anticorpi din clasa IgG operînd la mai multe niveluri de dezvoltare a seriei eritroblastice, incluzînd eritroblastele, dar mai ales progenitorii eritroizi, ca CFC—B (49). A fost recunoscut și un efect împotriva receptorilor de suprafață pentru factorii de maturație eritroidă. Aceste mecanisme, care au fost dependente de complement, se întîlnesc și în varietatea de aplazie eritroidă pură secundară, asociată cu timoame, lupus eritematos sistemic, anemie hemolitică autoimună, leucemie granulocitară cronică, mielofibroză. Cel mai frecvent, aplazia eritroidă pură este asociată cu afecțiunile limfocitelor B, cum sînt gamopatia monoclonală IgG (59) și îndeosebi leucemia limfatică cronică (77). În aceste cazuri, cinetica radioferului este considerată un criteriu util pentru diferențierea aplaziei eritroide de alte tipuri de anemii care apar în cursul leucemiei limfatice cronice. Pe lîngă imunosupresia mediată celular au fost puși în evidență

Scanned with OKEN Scanner

anticorpi anticelule stem (28), dar această modalitate patogenică este considerată ca excepție.

Este interesant că mecanisme imune au fost puse în evidență și în aplazia eritroidă congenitală (anemia Diamond-Blackfan), iar terapia imunosupresivă cu steroizi sau de alt tip a fost urmată uneori de răspuns tranzitoriu. De asemenea, în aplazia granulocitară s-au demonstrat reacții autoimune împotriva progenitorilor medulari, ca CFC—GM (27), cu anticorpi de tip IgG și IgM sau prin limfocite supresive de tip T. Aceste aplazii sînt secundare artritei reumatoide sau lupusului eritematos sistemic. Un caz particular este reprezentat de o limfocitoză cu celule T, care oscilează între leucemia limfatică cronică T latentă, indolentă și o proliferare neleucemică, asociată cu neutropenie severă (3). Limfocitele reacționează cu anticorpii monoclonali OKT 5 și OKT 8, care detectează subgrupa de limfocite T citotoxicsupresive, cu activitate de celule *killer* sau de citotoxicitate mediată celular prin anticorpi.

Prognostic

Aplazia medulară este o afecțiune cu rată înaltă a mortalității. Cele mai multe decese au loc în primele 4—6 luni. În acest interval mor 80% din cazurile cu forme severe și 20% din cele cu forme medii. Prognosticul cel mai grav îl au cazurile cu durată scurtă de timp de la primele manifestări de boală pînă la diagnostic, hemoragii severe de la început, pancitopenie marcată și reducerea pronunțată a celulelor parenchimului medular hematopoietic. A fost imaginată o ecuație cu valoare prognostică bazată pe elementele de mai sus (47). După 6 luni de evoluție prognosticul depinde de tendința spre ameliorare sau agravare.

Cel mai sever prognostic, cu letalitate aproape de 100%, îl au cazurile de aplazie după hepatită virală. Cu excepția unui singur caz cu formă medie de boală, toate celelalte cazuri observate de noi au avut o evoluție rapid fatală.

Tratament

Tratamentul aplaziilor medulare, așa cum va fi descris, se adresează îndeosebi formelor severe de boală. În lipsa unei etiologii precise, tratamentul este substitutiv (transfuzii de sînge sau concentrate celulare; transplantare de măduvă osoasă), mielostimulator (androgeni), patogenic (imunosupresie, splenectomie) și al complicațiilor hemoragice sau infecțioase.

Cunoscînd posibilitatea apariției de remisiuni spontane și faptul că tratamentele mielostimulatorii sau imunosupresive au nevoie de timp, datoria medicului care îngrijește astfel de pacienți este de a-i ține în viață cît mai mult și în cît mai bune condiții.

Măsuri generale. Orice substanță toxică cu potențial mielodepresor va fi îndepărtată din mediul de viață al pacientului pentru a împiedica extinderea leziunii medulare.

Pacientul trebuie să mențină o igienă bucală bună, prin clătire cu apă oxigenată și utilizarea unei perii de dinți moale. Sîngerările orale persistente pot fi uneori influențate prin acid epsilon-aminocaproic.

Scanned with OKEN Scanner

Menstrele pot fi suprimate cu androgeni sau contraceptive. Injecțiile intramusculare vor fi evitate sau se vor face cu un ac subțire, urmate de presiune îndelungată la locul de puncție. Aspirina va fi interzisă pentru acțiunea sa antiagregantă trombocitară. Febra va fi tratată cu acetaminofen (paracetamol).

Pacientul va fi instruit pentru evitarea traumatismelor, îndeosebi a celor cerebrale. În trombocitopeniile foarte severe (sub 10 000/μl) crește pericolul de hemoragie cerebrală, din care motiv vor fi suprimate cauzele de creștere a tensiunii intracraniene (hipertensiune arterială, eforturi de vomă, menținerea unei poziții cu capul mai jos decît trunchiul, căldură excesivă).

Transfuziile se vor administra numai în situațiile în care viața pacientului este amenințată (10). La bolnavii la care se are în vedere transplantarea de măduvă osoasă, transfuziile vor fi amînate cît mai mult posibil, pentru efectuarea pregătirilor, iar dacă sînt imperios necesare nu vor fi folosiți ca donatori membrii de familie și cu atît mai mult donatorul histocompatibil în sistemul HLA, pentru a se evita sensibilizarea pacientului față de antigeni din afara sistemului HLA.

Transfuziile de eritrocite devin necesare în anemiile severe și în hemoragiile acute. De fapt, nu atît nivelul hemoglobinei sau al hematocritului decid oportunitatea transfuziei de eritrocite, cît modul în care pacientul suportă hipoxia anemică. Se va ține seama că la bolnavii în vîrstă sau la cei cunoscuți ca purtători ai unei cardiopatii ischemice, hemoglobina nu e bine să scadă sub 8 g, pentru a se evita accidentele coronariene sau cerebrale. Pentru diminuarea pericolului de sensibilizare, se utilizează eritrocite spălate, suspensie care conține un număr foarte scăzut de leucocite și trombocite. La pacienții care ajung la o stadializare a situației hematologice compatibilă cu viața, dar cu nevoia de transfuzii pentru corectarea anemiei, se va avea în vedere ca transfuziile să se facă numai pentru asigurarea unui confort clinic pacientului, deci nu pînă la corectarea integrală a anemiei. Beneficiul imediat al transfuziei trebuie pus în balanță cu riscurile de imunizare, transmitere de boli infecțioase (hepatita, infecția de citomegalovirus) și hemocromatoză.

Concentratele de granulocite nu se folosesc preventiv, deoarece în numeroase cazuri niveluri de granulocite sub 200/μl) sînt compatibile cu o stare clinică bună. Numai infecțiile grave, ce nu pot fi stăpînite prin antibotice, justifică administrarea de granulocite. În aceste cazuri se va administra o doză ridicată de granulocite ($0{,}5—2 \times 10^{10}$), preferabil de două ori pe zi, pentru un adult. Acest ritm de administrare are în vedere *turnover*-ul rapid al granulocitelor în sînge. Eficacitatea transfuziilor de granulocite nu se apreciază după creșterea numărului de granulocite din sînge, deoarece acestea se îndreaptă spre țesuturi la foarte scurt timp după introducerea în circulație. Administrarea de granulocite continuă pînă la rezolvarea infecției sau pînă la creșterea numărului de granulocite produse de pacient. Cu scop profilactic, transfuzia de granulocite se face doar la pacienții cu transplant de măduvă osoasă, în perioada de aplazie totală și imunosupresie ce urmează după regimul de condiționare a prinderii grefei.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrările de trombocite au o utilizare puțin diferită. În general, se menține regula că administrarea lor se face în caz de sîngerare ce amenință viața pacientului și care nu poate fi stăpînită prin alte mijloace. Cu toate acestea, în marile trombocitopenii (sub 10 000/µl) există pericolul hemoragiei cerebrale, fatale. Deși, în experiența noastră, pacienți cu 5 000 trombocite/µl au păstrat vreme îndelungată o stare clinică satisfăcătoare, am avut și cazuri la care în mod imprevizibil a apărut hemoragia cerebrală, cu evoluție fatală în cîteva ore. Copiii, datorită sistemului vascular mai rezistent, au o mai bună toleranță la trombocitopenia severă. La adulți și vîrstnici sau atunci cînd se mai adaugă o cauză favorizantă (vasculită prin boală autoimună sau boală a serului, febră mare, vărsături), trebuie luată în considerare profilaxia accidentului hemoragic cerebral. O situație particulară este și aceea cînd unui pacient trombocitopenic i se administrează cantități mari de sînge conservat (de exemplu, pentru o hemoragie digestivă). Numărul redus de trombocite ale pacientului este astfel și mai intens scăzut prin diluarea cu sîngele conservat, lipsit de trombocite. Se preferă, în aceste cazuri, sîngele proaspăt, sîngele recoltat de la un policitemic sau administrarea unui concentrat de trombocite la cîteva flacoane de sînge conservat.

Administrarea trombocitelor se face în doze de aproximativ 1×10^{11} pe zi, pînă la rezolvarea sindromului hemoragic sau pînă la depășirea unei situații critice (de exemplu, o operație). Izoimunizarea apare după cîteva săptămîni și poate face ineficiente tratamentele ulterioare cu trombocite. Transfuziile cu concentrate trombocitare, preparate de la un singur donator, întîrzie apariția sensibilizării (39 ; 68). Cînd pacientul a devenit refractar la trombocitele donatorilor obișnuiți, numai trombocitele de la persoane compatibile total sau parțial în sistemul HLA mai pot fi eficiente.

Tratamentul infecțiilor. Pe lîngă folosirea concentratelor de granulocite, infecțiile grave ce se dezvoltă la pacienții neutropenici sînt tratate cu antibiotice. De o mare importanță este prevenirea infecțiilor la acești pacienți.

După cum s-a subliniat cu privire la diagnostic, lipsa neutrofilelor face ca infecțiile pacienților cu aplazie medulară severă să aibă o evoluție gravă, cu septicemie, iar local necroză. Germenii mai des întîlniți în aceste infecții sînt gramnegativi și așa-numiții „oportunistici". Cînd la neutropenie se adaugă imunosupresia dată de corticoizi, de tratamentul imunosupresiv sau de condiționare a prinderii grefei, rolul agenților oportunistici este mai important.

Infecția la neutropenici reprezintă o amenințare gravă la viața pacientului (14). Imediat ce febra și semnele locale sugerează infecția, se fac culturi din sînge, urină, faringe și din orice leziune inflamatorie suspectă. Gravitatea situației impune măsuri urgente, care încep cu administrarea de antibiotice.

Antibioticele utilizate în aceste cazuri trebuie să fie bactericide și cu spectru larg. De obicei se începe cu un aminoglicozid (gentamicină 80 mg, la 8 ore) asociat cu o penicilină de semisinteză (carbenicilina 5—6 g, la 6 ore) sau o cefalosporină (Keflin, Cefalotrexil 1,5 g, la 6 ore).

Scanned with OKEN Scanner

În asocierea aminoglicozidului cu cefalosporina se va ține seama de funcția renală. Dacă febra cedează, tratamentul va fi continuat în același fel încă vreo cîteva zile. În caz contrar, se va adapta tratamentul la datele obținute prin antibiograme. Febrele neinfluențate de antibiotice sînt de obicei datorate infecțiilor virale sau fungice. În cazuri rare, febra produsă de țesuturi necrotice sau hematoame poate răspunde la corticosteroizi

Izolarea parțială, adică o cameră separată pentru pacient, interzicerea vizitelor, spălatul mîinilor și portul măștilor pentru personalul medical și de îngrijire, este o măsură utilă pentru prevenirea infecțiilor. Acolo unde este posibil, în neutropeniile foarte severe, se utilizează izolarea completă în camere sterile, cu flux laminar de aer steril, accesul personalului numai în echipament steril (58).

Chimioprofilaxia antiinfecțioasă se adresează în primul rînd florei microbiene intestinale. După ce la început au fost recomandate antibiotice neresorbabile, care aveau numeroase efecte secundare, ulterior s-a ajuns la o aproape unanimă acceptare a chimioterapiei cu trimetoprim/sulfametazol (Biseptol) (13). Acesta are avantajele că este bine tolerat, reduce incidența infecțiilor enterobacteriale și previne pneumonia cu *Pneumocystis carinii*.

Tratamentul mielostimulator. S-au încercat numeroase tratamente pentru stimularea regenerării țesutului medular compromis. Dintre acestea, cobaltul, litiul, extractele de măduvă, plasma normală, fitohemaglutininele, ceruloplasmina, chiuretajul măduvei nu și-au dovedit eficacitatea.

Datele contradictorii din literatură țin mai mult de faptul că multă vreme se considera aplazie medulară (anemie aplastică) orice pancitopenie de origine nemalignă și prin alt mecanism decît hipersplenismul. Între acestea erau și cazuri cu măduvă hipercelulară, care pot răspunde la tratamentele de mai sus și au o incidență mare de remisiuni spontane.

Corticosteroizii au fost folosiți în aplaziile medulare ca imunosupresori sau ca mielostimulatori. Această din urmă acțiune ține de faptul că după administrarea de corticosteroizi numărul de granulocite crește prin mobilizarea rezervelor medulare și prin împiedicarea ieșirii granulocitelor din vase spre țesuturi. Nu este deci vorba de o creștere a producției de granulocite sub influența corticosteroizilor. Lipsa rezervelor medulare de granulocite în aplazia medulară și efectul negativ asupra mobilizării granulocitelor spre un focar infecțios nu ar justifica menținerea corticoizilor în tratamentul aplaziilor. Folosirea lor în continuare ține mai mult de efectul lor asupra vaselor, influențînd sindromul hemoragic dat de trombocitopenie și asupra ratei de distrucție eritrocitară (64). În plus, prednisonul în doze de 0,2—1 mg/kgcorp se asociază la tratamentul cu androgeni pentru limitarea efectului de maturare rapidă a scheletului. Totuși, efectele secundare întrec de multe ori efectul scontat, iar unele studii, pe număr mare de cazuri, arată că asocierea prednisonului la tratamentul cu androgeni a înrăutățit prognosticul (22), probabil prin creșterea riscului de infecție la pacienți granulocitopenici.

Androgenii sînt folosiți în terapia aplaziilor medulare de mai multe decade. La 9 din 17 copii tratați cu testosteron s-au observat amelio-

Scanned with OKEN Scanner

rări (64). Aceste observații au fost confirmate de unii (22 ; 62 ; 76), în timp ce alții nu au găsit nici o ameliorare după androgeni sau au obținut rezultate similare fără a folosi anabolizanți (47). Un studiu cooperativ (16), cu martori, a fost efectuat recent. Pacienți cu anemie aplastică nou-diagnosticați au fost randomizați pentru a primi fie numai tratament substitutiv, fie acesta plus un androgen oral (Oxymetholon, 3—5 mg/kilocorp/zi), fie tratament substitutiv și un androgen intramuscular (decanoat de nandrolon — produsul nostru Norbetalon — 3—5 mg/kilocorp/săptămînă). Ameliorarea hematologică și supraviețuirea au fost similare în toate cele trei grupe de tratament. Acest studiu arată că androgenii nu sînt eficienți în anemia aplastică severă. De fapt, se știe că androgenii stimulează producția de eritrocite și, în mai mică măsură, producția de granulocite și trombocite (2). Prin urmare, pentru a fi eficienți, androgenii au nevoie de țesut eritropoietic restant, asupra căruia să acționeze. Acest țesut lipsește în formele severe de aplazie medulară, dar este prezent în formele medii. Modul de acțiune al androgenilor este neclar. A fost luată în discuție creșterea nivelului de eritropoietină (foarte puțin probabil, deoarece în aplaziile medulare valorile eritropoietinei sînt crescute, uneori la peste 10 ori normalul) sau redobîndirea de către celulele stem orientate a sensibilității față de stimulii specifici (54).

După experiența clinicii noastre, formele medii sau medii-severe răspund uneori la tratamentul cu anapolon (Oxymetholon), dar folosit în doze relativ mari (2 mg/kilocorp/zi, adică 150 mg/zi, pentru un adult) și timp îndelungat, adică 3—4 luni. Ameliorarea hematologică are loc, de obicei, prin refacerea eritropoiezei cu corectarea anemiei. Cam în același timp se observă și efectul asupra granulocitopoiezei. Trombocitopenia este influențată tardiv, uneori la luni de zile după încetarea tratamentului. Lipsa de eficacitate nu poate fi afirmată decît după cel puțin 3 luni de tratament. Acest răspuns poate fi durabil, dar de multe ori este incomplet (pe o serie, lăsînd pe celelalte nemodificate, sau pe toate seriile dar la valori subnormale, compatibile totuși cu o viață aproape de normal). De asemenea pot apărea recidive ale bolii (62). Uneori tratamentul trebuie continuat mult timp, chiar peste un an (22).

Acest tratament, care și-a dovedit utilitatea, cu limitele prezentate, are unele inconveniente serioase. Unul dintre acestea este lezarea funcțională hepatică, îndeosebi de tipul colostazei, cu inapetență, dureri, hepatomegalie, icter. Cele mai multe studii au arătat că toxicitatea hepatică este mai mare pentru compușii 17 α-alchilanți decît pentru cei nealchilanți. Anomaliile funcționale hepatice apar în aproximativ 35% din cazuri (22). În afectările ușoare, tratamentul nu trebuie întrerupt, dar în cazurile cu tulburări mai severe sîntem obligați fie să diminuăm temporar doza, fie să întrerupem pentru cîtva timp tratamentul. Reluarea tratamentului este bine suportată în cele mai multe din cazuri.

Mai puțin frecventă, dar de mai mare severitate, este hepatotoxicitatea, ce se manifestă ca adenoame hepatice sau carcinoame hepatocelulare. Acestea sînt mai frecvente la pacienții care au primit compuși 17-α-alchilanți și la pacienții cu aplazie Fanconi. Tumorile hepatice pot regresa complet după întreruperea tratamentului. Pacienții care pri-

mesc androgeni pe timp îndelungat (uneori ani de zile) trebuie controlaţi cu scintigrame hepatice sau sonograme la 4—6 luni.

Alte efecte secundare ale terapiei cu androgeni sînt virilizarea, acneea feţei şi toracelui, încetinirea creşterii copilului prin osificare prematură a zonelor de creştere. Adăugarea corticosteroizilor în doze medii ar diminua acest efect nedorit al androgenilor asupra creşterii.

Imunosupresia. Pentru eliminarea unei posibile patogenii imune se cunosc trei modalităţi, dintre care serul antilimfocitar ocupă primul loc.

Ciclofosfamida a fost introdusă în tratamentul aplaziilor medulare severe în urma observaţiilor de refacere autologă a hematopoiezei după condiţionarea cu doze mari din acest citostatic fără prinderea grefei alogene. Rezultate bune au fost înregistrate numai în aplazia eritrocitară. În aplazia medulară globală, tratamentul cu ciclofosfamidă, neurmat de transplantare de măduvă, a dus la numai 4 remisiuni din 71 bolnavi (33).

Metilprednisolonul în doze mari a fost administrat intravenos, după următoarea schemă (7) : 20 mg/kilocorp/zi, zilele 1—3 ; 10 mg/kilocorp/zi, zilele 4—7 ; 5 mg/kilocorp/zi, zilele 8—11 ; 2 mg/kilocorp/zi, zilele 12—20 şi 1 mg/kilocorp/zi, pînă în ziua 30. Pentru menţinere, au fost folosite doze de 0,1—0,2 mg/kilocorp/zi, *per os*. Din 42 de pacienţi trataţi, 30% au avut un răspuns complet. Singurul factor ce a putut fi pus în legătură cu remisiunea completă a fost timpul de la diagnostic. Refacerea completă a hematopoiezei a fost obţinută numai la pacienţii trataţi în primele 4 săptămîni de la diagnostic (7).

Serul antilimfocitar (SAL). Imunizarea animalelor cu celule din ductul limfatic sau din timusul uman duce la obţinerea serului antilimfocitar T sau antitimocitar. Pe scurt, serul se numeşte antilimfocitar, subînţelegîndu-se că este de tip T, deoarece nu există ser antilimfocitar B. Globulina antilimfocitară (GAL) se realizează prin separarea pe coloane de schimbători de ioni din serul antilimfocitar a fracţiunii IgG_2, diminuînd astfel reacţiile de sensibilizare la proteină xenogenică. Acesta este preparatul utilizat azi în terapeutică şi cele mai cunoscute produse sînt obţinute la cal (Institutul Merrieux, Lyon, Franţa ; Lymphoser, Berna, Elveţia ; Upjohn, Kalamazoo, Michigan, S.U.A.) sau la iepure (Dr. J. G. Kreeftenberg, R.I.V., Bilthoven, Olanda).

Primele date cu privire la tratamentul cu SAL provin de la Mathé şi colab. (50), care au obţinut remisiunea aplaziei medulare în cîteva cazuri. Cunoscîndu-se posibilitatea remisiunilor spontane la aceşti pacienţi, rezultatele au fost primite cu rezervă. Ulterior, Speck şi colab. (69) au raportat 12 pacienţi cu remisiune hematologică susţinută din 29 pacienţi cu aplazie medulară trataţi cu GAL. Un alt studiu a arătat 19 pacienţi cu răspuns la GAL, din care 6 pacienţi cu supravieţuire de lungă durată (25). Pe un lot de 21 pacienţi trataţi cu GAL, 11 pacienţi au avut un răspuns bun, în comparaţie cu lipsa de răspuns în lotul de control de 21 pacienţi cu tratament convenţional (de susţinere) urmăriţi 3 luni (19). O investigaţie de cooperare între mai multe grupuri de studiu a demonstrat, după administrare de GAL de producţie elveţiană, o supravieţuire de 76% la 2 ani, în comparaţie cu 31% la mar-

Scanned with OKEN Scanner

tori (18). De fapt, aceste rezultate au fost obținute la lotul de pacienți tratați în plus cu măduvă osoasă HLA-haploidentică (fără altă condiționare decît GAL) și androgeni. Recent, a fost raportată o supraviețuire de 66% la 53 pacienți tratați cu GAL Upjohn (25). Rezultatele bune au fost raportate prin utilizarea GAL în aplazia eritroidă dură (48). De reținut că răspunsurile la tratament pot să fie incomplete, cu menținerea unui oarecare nivel de pancitopenie. De asemenea, cîțiva dintre pacienții care răspund la tratament recidivează după mai bine de 1 an (72). Cu toate acestea, rezultatele bune după GAL sînt incontestabile și la concurență cu transplantarea de măduvă osoasă, astfel încît unii recomandă transplantarea numai după ce s-a constatat lipsa de răspuns la GAL (40).

Administrarea GAL se poate face în doze mici (4 mg/kilocorp/zi), medii (15 mg/kilocorp/zi) sau mari (40 mg/kilocorp/zi), timp de 4—5 zile, repetate în mai multe serii. Institutul Merrieux recomandă administrarea continuă de 20—25 de zile. Serul este diluat în soluție fiziologică și perfuzat în decurs de 10—13 ore pe zi, după o prealabilă testare a sensibilității la globulinele de cal. Procedeul nu este lipsit de inconveniente, dintre care unele foarte serioase, cum ar fi accentuarea trombocitopeniei, cu riscul crescut de hemoragie, prin declanșarea bolii serului. La aceasta se adaugă riscul unor infecții de mare gravitate prin imunosupresie. De aceea, metoda nu poate fi practicată decît în centre care pot asigura concentrate trombocitare și mijloacele de terapie intensivă adecvate.

Mecanismul de acțiune a GAL în aplazia medulară este puțin cunoscut. Se poate presupune că GAL elimină celulele T, care ar deprima proliferarea celulelor stem normale, dar celulele supresoare au fost detectate numai la o minoritate a pacienților netransfuzați (67). S-ar putea ca GAL să acționeze prin stimularea hematopoiezei, cunoscînd efectul de stimulare a CFC-GM *in vitro*.

De o mare utilitate pentru tratamentul cu GAL ar fi testele *in vitro*, care să indice cazurile cu patogenie imună. Așa cum s-a discutat în legătură cu patogenia aplaziilor medulare, asemenea teste nu sînt încă de uz clinic. Torok-Storb și colab. (75) găsesc o corelație statistică redusă între testele *in vitro* și răspunsul clinic la tratamentul cu GAL. Ar fi necesară determinarea antigenelor țintă, care ar permite producerea de anticorpi monoclonali, mai specifici și mai puțin toxici (18).

Splenectomia. Splenectomia a fost recomandată ca mijloc de a ameliora funcționarea măduvei în aplaziile medulare (42). Literatura citează cîteva cazuri rezolvate cu succes, dar în general se admite că în majoritatea cazurilor splenectomia nu este urmată de remisiuni hematopoietice (26). În aplazia eritroidă pură, doar 14% din pacienți au răspuns la splenectomie (20), nejustificînd riscurile operației și incidența crescută a infecțiilor tardive de mare gravitate.

Datele clinicii noastre sînt mai încurajatoare. Din 24 splenectomii practicate pentru aplazii medulare globale, 4 au avut remisiune completă hematologică, iar 7 cazuri o ameliorare clinică și hematologică. În alte 6 cazuri, deși valorile hematologice nu au fost modificate, s-a observat o ameliorare clinică, îndeosebi a sindromului hemoragic.

Scanned with OKEN Scanner

În nici un caz starea pacientului nu s-a agravat ca urmare a splenectomiei. Nu au existat decese legate direct de intervenția chirurgicală.

Deși nu avem o explicație satisfăcătoare a modului de acțiune a splenectomiei în aplaziile medulare, s-ar putea ca splina să fie rezervorul principal al limfocitelor medulosupresive. În plus, splenectomia poate crește durata de viață a eritrocitelor circulante, în mod deosebit la pacienții la care hemosideroza transfuzională sau complicațiile inflamatorii recurente au produs splenomegalie și hipersechestrare. Cu toate acestea, splenectomia în aplaziile medulare nu poate fi practicată decît în centrele cau au la dispoziție concentrate de trombocite și o echipă capabilă să facă față complicațiilor hemoragice și infecțioase postoperatorii.

Transplantarea de măduvă osoasă. Cînd au fost epuizate alte mijloace terapeutice sau cînd de la început se întrevede o lipsă de răspuns la terapia convențională, se ia în considerație înlocuirea măduvei osoase afectate cu o măduvă normală. În esență, este vorba de a transplanta celule stem normale unei gazde care și-a epuizat propriile celule stem hematopoietice.

Transplantarea de măduvă osoasă parcurge mai multe etape :

1. Stabilirea indicației de transplantare pentru pacienții cu formă severă de aplazie medulară, care acceptă procedura după ce au fost informați despre riscurile inerente acesteia, și care au un donator compatibil.

2. Selecția donatorului, determinată de compatibilitatea în complexul major de histocompatibilitate (sistemul HLA). Donatorul și primitorul trebuie să aibă identice antigenele controlate de *locus*-urile HLA-A și B, detectate prin metoda serologică și HLA-D, pus în evidență în cultură limfocitară mixtă. Posibilitatea acestei identități este mică în populația generală, de aceea donatorii se recrutează dintre frați, între care șansa de identitate HLA este de 1 la 4. Situația este ideală atunci cînd donatorul este geamăn identic cu primitorul.

3. Pregătirea pacientului pentru acceptarea celulelor transplantate este necesară, chiar dacă este asigurată histocompatibilitatea HLA. În afara antigenelor din acest sistem există multe alte antigene, de histocompatibilitate minoră, ce nu pot fi testate, dar care dezvoltă reacția de respingere a transplantului. Imunosupresia pacientului se face cu ciclofosfamidă 50 mg/kilocorp/zi, 4 zile, la care se mai pot adăuga procarbazină, globulină antilimfocitară sau iradiere a sistemului limfoid. Pacientul este izolat în camere sterile și se începe hrănirea parenterală.

4. Aspirarea măduvei osoase de la donator prin puncții multiple, sub anestezie generală, în volum de 500—800 ml.

5. Perfuzia suspensiei de celule medulare pe cale intravenoasă. Pentru asigurarea prinderii transplantului este necesar un număr de celule nucleate medulare de $2—6 \times 10^8$/kg.

6. Tratamentul intensiv al pacientului în perioada dintre tratamentul imunosupresiv, care în același timp induce o ablație a măduvei pacientului, și momentul începerii funcționării celulelor transplantate ;

Scanned with OKEN Scanner

în decurs de 2—4 săptămîni sînt necesare concentrate celulare, tratamentul infecţiilor, hemoragiilor, alimentaţie parenterală.

7. Prinderea şi funcţionarea transplantului este dovedită de apariţia şi creşterea numărului de celule sanguine, cu caracteristice ale donatorului.

După prinderea transplantului pot apărea complicaţii ca : a) rejecţia grefei ; b) infecţii severe cu germeni gramnegativi şi infecţii oportunistice virale, fungice sau cu protozoare ; c) boala acută sau cronică de grefă contra gazdei.

Rezultatele transplantării de măduvă osoasă în aplaziile medulare au fost modeste (supravieţuire de 40—45%) în perioada 1972—1976 (70). Recunoscîndu-se rolul izoimunizării prin transfuzii, transplantarea pacienţilor înaintea începerii transfuziilor a ridicat numărul supravieţuitorilor de peste 5 ani la 70—80% (12 ; 30).

În încheierea discuţiei cu privire la tratamentul aplaziilor medulare cu GAL sau transplantare de măduvă osoasă, este oportun să prezentăm planul de acţiune pentru fiecare caz nou, elaborat de unul dintre grupurile cu cea mai mare experienţă (72). Dacă pacientul are un geamăn identic normal, transplantarea de măduvă trebuie făcută imediat, indiferent de vîrstă. Lipsa de răspuns în 3—4 săptămîni determină o a doua transplantare, dar după un regim imunosupresiv. Dacă pacientul este un candidat potenţial pentru transplantare alogenică, nu se vor face transfuzii cu produse de sînge în general şi îndeosebi nu vor fi folosiţi ca donatori de sînge membrii familiei. Pentru pacienţii sub vîrsta de 40 de ani, transplantarea de la un frate identic în sistemul HLA este tratamentul de elecţie. De aceea va fi întreprinsă prompt tipizarea HLA a întregii familii şi dacă pacientul are un donator frate identic HLA, transplantarea va fi făcută cît mai repede posibil, de preferat înainte de a i se face transfuzii. Dacă pacientul nu are un frate compatibil în sistemul HLA, se va administra globulină antilimfocitară. În lipsa unui răspuns la acest din urmă tratament, se caută un donator identic HLA în restul familiei sau în afara ei. Pentru pacienţii în vîrstă de 40—50 ani, din cauza bolii severe de grefă contra gazdă pe care o dezvoltă după transplantare de măduvă, transplantarea se va face numai în caz de nereuşită a tratamentului cu globulină antilimfocitară. După vîrsta de 50 de ani nu se mai face transplantarea de măduvă şi pacienţii vor fi trataţi cu globulină antilimfocitară (72).

Bibliografie

1. ABDON N. J., VERDIRAME J., AARE M. şi ABDON N. L — *Ann. Int. Med.*, 1981, 95, 43.
2. ADAMSON J. W. — *Clin. Haematol.*, 1978, 7, 555.
3. AISENBERG A. C., WILKES B. M., NARRIS N. L., AULT K. A., CAREY R. W. — *Blood*, 1981, 58, 818.

Scanned with OKEN Scanner

35. HEIMPEL H., HEIT W. — Drug-induced aplastic anaemia : clinical aspects, *Clin. Haematol.*, 1980, 9. 641.
36. HELLMAN S., BOTNICK L. E., HANNON E. C., VIGNEULLE R. M. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1978, *75*, 490.
37. HINTERBERGER W., MUHAR V., MULLER R., JURGENSSEN O. A., KABRNA E., PAUKOVITS W. R. — *Scand. J. Haematol.*, 1981, *26*, 345.
38. HOFFMAN A. M., KOPEL S., HSUS D., DAINIAK N. J., ZANJANI E. T. — *Blood*, 1978, *52*, 255.
39. HUART J. J., JONET J. P., BAUTERS F., GOUDEMAND M. — *Nouv. Rev. fr. Hématol.*, 1983, *25*, 229.
40. JANSEN J., ZWAAN F. E., SIMONIS R. F. A., GRATAMA J. W., GUIOT H. F. L., EERNISSE J. G. — *Exp. Hemat.*, 1982 (suppl. 12), 132.
41. KAGAN W. A., ASCENSAO J. L., FIALK M. A., COLEMAN M., VALERA E. B., GOOD R. A. — *Amer. J. Med.*, 1979, *66*, 444.
42. KOCH J. L. — *Arch. Intern. Med.*, 1967, *119*, 305.
43. KRAUSE J. R. — *Cancer*, 1984, *53*, 1 533.
44. KURIYAMA K., TOMONAGA M., JINNAI I., MATSUO T., YOSHIDA Y., AMENOMORI T., YAMADA Y., ICHIMARU M. — *Brit. J. Haemat.*, 1984, *57*, 329.
45. LAZARUS K. H., BACHNER R. L. — *Pediatrics*, 1981, *67*, 907.
46. LOHRMANN H. P. — *Blut*, 1979, *39*, 237.
47. LYNCH R. L., WILLIAMS D. M., READING J. C., CARTWRIGHT G. E. — *Blood*, 1975, *45*, 517.
48. MANGAN K. F., SHADDUCK R. K. — *Amer. J. Hemat.*, 1984, 17, 417.
49. MARINONE G., MOMBELLONI P., MARINI G., GHIO R., RONCOLI B., ROSSI G., VERZNEA P., PROTTO C. — *Haematologica*, 1981, *66*, 796.
50. MATHÉ G., SCHWARZENBERG L. — *Exp. Hematol.*, 1976, 4, 256.
51. MONETTE F. C. — *Blood cells*, 1979, 5, 157.
52. MORLEY A., TRAINOR K., REMES J. — *Brit. J. Haematol.*, 1976, *32*, 525.
53. MORRIS T. C. M., VINCENT P. C., YOUNG G. A. R., SOUTHERLAND R., FORREST P., ISBISTER J. P. — *Blut*, 1984, *48*, 1.
54. NAETS J. P., WITTEK M. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1968, *149*, 366.
55. NAGASAWA T., ABE T., NAGASAWA T. — *Blood*, 1981, *58*, 1 025.
56. NARA N., BESSHO M., HIRASHIMA K., MOMOI H. — *Exp. Haematol.*, 1982, 10, 20.
57. NISSEN C., CORNU P., GRATWOHL A., SPECK B. — *Brit. J. Haematol.*, 1980, *45*, 233.
58. PIZZO P. A. — *Amer. J. Med.*, 1981, *70*, 631.
59. RESEGOTTI L. — *Acta Haemat.*, 1978, *60*, 227.
60. ROSSE W. F. — *Clin. Haematol.*, 1978, *7*, 541.
61. SAMSON J. P., HULSTAERT C. E., MOLENAAR I., NIEWEG H. O. — *Acta Haemat.*, 1972, *48*, 218.
62. SANCHEZ-MEDAL L., GOMEZ-LEAL A., DUARTE L., RICO M. G. — *Blood*, 1969, *34*, 283.
63. SCHULTZ D. R., WALLING J. S., YUNIS A. A. — *Clin. Res.*, 1979, *27*, 464.
64. SHAHIDI N. T., DIAMOND L. K. — *New Engl. J. Med.*, 1961, *264*, 953.
65. SILVER B. J., ZUCKERMAN K. S. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1980, 64, 607.
66. SINGER J. W., BROWN J. E. — *Clin. Haematol.*, 1978, 7, 487.
67. SINGER J. W., BROWN J. E., JAMES M. C., DONEY K., WARREN R. D., STORB R., THOMAS E. D. — *Blood*, 1978, *52*, 37.
68. SINTNICOLAAS K., BRIESENDORP H. M., SIZOO W. — *Lancet*, 1981, 1, 750.
69. SPECK B., GLUCKMAN E., HAAK H. L., VAN BOOD J. J. — *Lancet*, 1977, 2, 1 145.
70. STORB R., THOMAS E. D., WEIDEN P. L., BUCKNER C. D., CLIFT R. A., FEFER A., FERNANDO L. P., GIBLETT E. R., GOODELL B. W., JOHNSON F. L., LENNER K. G., NEIMAN P. E., SANDERS J. E. — *Blood*, 1976, *48*, 817.
71. SULLIVAN R., QUESENBERRY P. J., PARKMAN R., ZUCKERLAN X. S., LEVEY R. H., RAPPAPORT J., RYAN H. — *Blood*, 1980, 56, 625.
72. THOMAS E. D., STORB R. — *Blood*, 1984, *64*, 325.

Scanned with OKEN Scanner

Probleme clinicobiologice actuale în gamopatiile monoclonale

MARIANA GOCIU, ŞT. BERCEANU

Gamopatiile monoclonale reprezintă un grup de afecţiuni caracterizate prin proliferarea necontrolată a unei singure clone de celule, ce sintetizează o singură clasă de imunoglobulină detectabilă în ser şi/sau urină.

În cadrul complexului celular, care răspunde în organism de răspunsurile imune (sistemul celular al imunităţii — SCI), limfocitele B şi plasmocitele reprezintă elementele ce au capacitatea de a sintetiza anticorpi, respectiv imunoglobuline (Ig). În cadrul filiaţiilor celulare, fiecare component celular poate, în anumite condiţii, să sufere o transformare malignă. În proliferările maligne ale celulelor B efectoare, acestea îşi păstrează proprietatea lor de a sintetiza Ig.

Aceste afecţiuni sînt cunoscute de mult timp, căci primul caz de mielom multiplu a fost descris încă din 1848 de McIntyre, Dalrymple şi Bence-Jones. Denumirea de mielom multiplu a fost stabilită de Rustitzki în 1873, iar Kahler i-a completat tabloul clinic în 1889. Adevărata cunoaştere a bolii a început cdată cu studiul proteinelor serice, în special din 1939, cînd Longsworth descrie aspectul electroforetic. Ulterior, introducerea de noi metode de cercetare ca imunelectroforeza, imunodifuzia radială în agar, determinări fizice, chimice şi imunologice au permis pe de o parte studierea amănunţită a acestor boli, dar şi o aprofundare a cunoştinţelor asupra structurilor şi metabolismului Ig.

Descoperirea caracterului individual, idiopatic, al fiecărei molecule de Ig a permis descrierea unor noi teorii asupra mecanismelor imune — reţeaua imunologică a lui Jerne (26 ; 27).

Răspunsul imun primar şi secundar reprezintă un mecanism complex, ce include un ansamblu de structuri celulare, alcătuit din macrofage, elemente limfoide de tip B şi variatele subtipuri de limfocite T şi care are ca punct final producerea de anticorpi specifici, deci sinteze de Ig.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste procese există o permanentă cooperare intercelulară — macrofag-limfocit T *(helper, supresor)* — limfocit B, care se transformă în plasmocit efector.

Mecanismele de reglare a proceselor imune nu sînt încă complet cunoscute. În 1959, Burnett explica prin teoria clonală specificitatea răspunsului imun — la fiecare antigen răspunde o singură clonă celulară de limfocit efector specializat. Cercetările ulterioare au arătat însă existența unor aspecte ce lărgesc cîmpul de înțelegere al procesului imun. Astfel, s-a arătat că celulele T trebuie să reacționeze atît cu antigenul cît și cu structurile proprii, codificate prin sistemul major de histocompatibilitate, pentru a putea interveni ca *helper* în cadrul unui răspuns imun umoral sau celular. De asemenea, s-a demonstrat că anticorpii, la rîndul lor, prin caracterul lor individual (idiotipic) pot induce formarea de autoanticorpi antiidiotipici, paralel cu apariția de celule T idiopatic specifice *(helper, supresor, killer)*.

Jerne (26 ; 27) consideră sistemul imun ca o rețea în care interacțiunea idiotip-antiidiotip ar fi o posibilitate de mecanism autoreglator. Anticorpii, sintetizați la incitația unui antigen, induc formarea de autoanticorpi antiidiotipici specifici. Acești autoanticorpi inhibă celulele B și T *helper* fie prin acțiune directă, fie prin blocarea receptorilor specifici comuni cu antigenul, blocînd astfel răspunsul imun. În plus, anticorpii antiidiotipici pot stimula specific celulele T supresive, purtătoare ale aceluiași idiotip. Astfel, imunitatea antiidiotipică poate produce un control negativ asupra răspunsului imun.

Deci, în cadrul unui SCI normal, procesul de excitație imună cu fenomene de proliferare celulară și sinteză de Ig se stinge spontan după îndepărtarea cauzei.

În unele cazuri, din motive încă necunoscute, o clonă celulară secretorie de Ig poate scăpa de sub controlul homeostaziei imune și să sufere o transformare malignă cu proliferare necontrolată, ducînd la instalarea unei gamopatii monoclonale.

Cadrul gamopatiilor monoclonale cuprinde în prezent cinci afecțiuni : mielomul multiplu, gamopatia monoclonală benignă, boala Waldenström, boala lanțurilor grele și amiloidoza primară. Dintre acestea, cea mai frecventă și mai bine studiată este mielomul multiplu.

Mielomul multiplu

Mielomul multiplu este produs de proliferarea malignă și invazivă a plasmocitelor secretorii de Ig. Această proliferare are drept urmare inducerea de leziuni distructive osoase, insuficiența măduvei hematopoietice, insuficiență renală și tulburări marcate în metabolismul Ig.

Frecvența apariției mielomului multiplu este de 3 la 100 000 de oameni pe an, cu predominanță între vîrstele de 50 și 70 de ani și o rată de afectare mai mare a bărbaților. În literatură sînt descrise cîteva cazuri de incidență familială (Blattner, 9), iar alți cercetători au găsit la indivizii sănătoși din familiile bolnavilor cu mielom multiplu

Scanned with OKEN Scanner

creșteri policlonale de Ig (Fensten și colab., 20). În cazuistica noastră, am întîlnit o familie în care mama a avut boală Waldenström și fiica mielom multiplu.

În *etiologia* mielomului multiplu au fost incriminați o serie de factori : virali, fizici, chimici, fără a se putea face o relație cauzală precisă. Au fost descrise cazuri mai frecvente de mielom multiplu la subiecți ce sînt expuși la azbest, arsenic, vapori de plumb, la cei din industria materialelor plastice, precum și la cei care iau timp îndelungat unele medicamente ca fenitoină (Dilantin). Un factor ce pare a juca un rol deosebit în inducerea mielomului multiplu sînt stimulările antigenice prelungite. Isobe și Osserman (24), pe 806 bolnavi cu gamopatii monoclonale, au găsit o creștere a frecvenței bolilor cronice ale tractului biliar. De asemenea la bolnavi cu artrită reumatoidă s-a constatat o creștere a incidenței neoplaziilor, inclusiv a mielomului multiplu (Isomäki și colab., 25).

Experimental, s-a reușit inducerea formării de tumori plasmocitare la unele sușe de șoareci prin inoculare intraperitoneală de uleiuri minerale, materiale plastice sau alkani. Dezvoltarea plasmocitoamelor este precedată de producerea de granuloame, fenomen ce ridică problema transformării unei reacții imune prelungite într-o proliferare malignă. Caracterul genetic al acestei transformări este susținut de faptul că tumorile plasmocitare pot fi produse la două sușe de șoareci — N.Z.B. și B.A.L.B./c — dintre care prima este bine cunoscută pentru susceptibilitatea de a dezvolta boli autoimune (Morse și colab., 38).

Histofiziopatogenie. Celulele mielomatoase. Așa cum am mai spus, factorul principal al declanșării mielomului multiplu este proliferarea celulelor plasmocitare, denumite celule mielomatoase. Studiile morfologice le demonstrează caracterul malign prin aspectul de celule tinere, cu asincronisme de maturare și frecvente imagini de nuclei multipli. Pregnant este caracterul secretant al acestor celule : citoplasmă hipertazofilă, prezența de vacuole cu material hialin. La microscopia electronică, se pune în evidență o mare bogăție de ribozomi și aparat ergastoplasmic. Prin metode de imunocitochimie se evidențiază în citoplasma celulelor mielomatoase existența de Ig cu aceleași caracteristici ca și Ig din ser și urină. Această Ig este localizată pe infrastructurile bogate în ARN — ribozomi, aparat ergastoplasmic.

Studiile citogenetice, efectuate în ultimii ani, au detectat la unii bolnavi prezența de anomalii cromozomiale, dintre care cea mai frecventă este translocația de material genetic de pe cromozomul 32 pe brațul lung al cromozomului 14 (14 q^+ (Wurster-Hill și colab., 149). Această regiune corespunde *locus*-ului genei determinante a lanțului greu de Ig și este deseori interesat în diversele translocații ce apar în limfoamele de tip B : limfom Burkitt, leucemii acute limfoide, limfoame imunoblastice și chiar în leucemia limfatică cronică. Există posibilitatea ca printr-o astfel de translocație să se plaseze o genă oncogenă lîngă regiunea activatoare de ARN și prin aceasta să se inducă dezvoltarea unor neoplasme de tip B (Oken, 1984) (39).

S-a sugerat o asociere între mielomul multiplu și antigenele din sistemul HLA. Smith și colab. (46) găsesc o frecvență mai mare a anti-

Scanned with OKEN Scanner

genului W-22 în mielomul micromolecular K, și a celui A-9 în mielomul IgA ; Tananov (48) descrie predominanța antigenelor A-28 și B-27 în această afecțiune.

Studiile de citokinetică au arătat un timp de generație celulară de 2—6 zile și o dublare a tumorii între 3 și 12 luni, dar s-a demonstrat că la diagnostic există o cantitate de celule proliferante și una de celule în fază de repaus. Marcările cu timidină tritiată arată indici de marcare între $< 1\%$ și 4%. Durie și colab. (18), Drewinco și colab. (16) au demonstrat existența unei legături între fracția de proliferare și supraviețuire. Un indice de marcare sub 1% este asociat cu o supraviețuire lungă, în timp ce un indice de marcare peste 3%, mai ales la bolnavii cu o masă tumorală mare conferă un prognostic prost, cu supraviețuiri sub un an.

Cercetări experimentale au demonstrat că diferențierea și creșterea celulelor mielomatoase murine pot fi influențate de factori reglatori imuni, cum ar fi limfocite T *helper*, *supresor* ca și prin anticorpi specifici (antiizotipici, alotipici și idiotipici) (Linch și colab., 36). La om, Fu și colab. (22) au observat posibilitatea ca limfocitul din leucemia limfatică cronică să diferențieze *in vitro* sub influența limfocitului T *helper*. Ideea posibiltiății influențării celulelor maligne prin factori reglatori naturali deschide noi căi terapeutice.

Creșterea celulelor mielomatoase la nivelul măduvei hematogene este însoțită de leziuni litice osoase, produse prin activarea osteoclastelor de către substanțe activatorii sintetizate de plasmocitele maligne (Durie și colab., 19). Distrucția osoasă este însoțită de hipercalcemie, sindrom important în evoluția bolii.

Expansiunile tumorale extraosoase pot duce la compresii de organe de vecinătate.

Un alt fenomen indus de proliferarea mielomatoasă la nivelul măduvei osoase este dizlocarea elementelor mieloice normale cu anemie, leucopenie și trombopenie, citopenii accentuate și de tratamentele specifice.

Tulburările metabolismului Ig sînt un alt aspect caracteristic mielomului multiplu. Așa cum am mai spus, plasmocitele transformate malign își păstrează capacitatea de a sintetiza Ig, fie sub formă de moleculă completă, cu lanțuri grele și ușoare, fie molecule complete cu un surplus de lanțuri ușoare, fie numai lanțuri ușoare. Există un procent mic de mieloame fără Ig patologică, așa-numitele mieloame nesecretante.

Ig sintetizată de celulele mielomatoase, denumită și component M, se încadrează în categoriile de Ig normale : IgG, IgA, IgD și IgE, dar spre deosebire de componentele normale are o structură omogenă, fiind alcătuită din același lanț greu și același lanț ușor. Această descoperire a dus la concepția proliferării unei singure clone celulare, de unde și denumirea de gamopatie monoclonală. În prezent, concepția de monoclonalitate începe să se extindă și la alte limfoame în urma studierii *marker*-ilor de membrană.

Cercetarea Ig mielomatoase a arătat o predominanță netă a mieloamelor de tip IgG. Blattner (9), pe un număr însemnat de cazuri, dă următoarele proporții : mieloame IgG $54{,}5\%$, IgA $36{,}3\%$, cu lanțuri

Scanned with OKEN Scanner

ușoare (mieloame Bence-Jones) 7%, mieloamele IgD și IgE reprezentînd un număr foarte mic de cazuri. În ceea ce privește lanțurile ușoare, există o prevalență a lanțurilor *kappa* față de cele *lambda* — 4/1 în mieloamele IgG și 2/1 în cele IgA.

În cadrul mieloamelor IgG, repartiția pe subclase este următoarea : γ-G_1 — 60—80% ; γ-G_2 — 10—18% ; γ-G_3 — 6—15% și γ-G_4 — 1—8%.

Determinarea Ig mielomatoase se face în mod curent prin electroforeză și imunelectroforeză din ser și urină, iar studiul cantitativ se face prin imunodifuzie față de antiseruri monospecifice (anti-IgG, anti-IgA, IgD, IgE, lanțuri *lambda* și *kappa*).

Studiile efectuate *in vitro* și *in vivo* au permis măsurarea sintezei componentului M pe celulă mielomatoasă, precum și sinteza globală. Raportul dintre rata sintezei globale și rata sintezei celulare stabilește masa celulelor tumorale din organism la un moment dat. În momentul diagnosticului, această masă variază între $0{,}12 \times 10^{12}$ și 2×10^{12} celule, adică între 200 și 2 000 g (Salmon și Durie, 1975) (45).

Sinteza crescută de Ig se manifestă în 3 moduri : a) apariția unei hiperproteinemii serice ; b) eliminare de proteine în urină și c) depunere de material proteic în țesuturi sub formă de „amiloid" sau „paraamiloid".

Hiperproteinemia serică poate atinge cifre de 20—22 g la 100 ml, media fiind de 9—10 g. Prezența imunoglobulinelor mielomatoase în ser generează numeroase simptome clinice și biologice. V.S.H. este în cele mai multe cazuri crescută peste 100 mm/l oră. Mieloamele micromoleculare și cele nesecretante pot avea, însă, V.S.H. normală.

Moleculele de Ig mielomatoase au capacitatea de a agrega între ele (mai ales Ig A) putînd produce o creștere a vîscozității serice, pînă la generarea unui sindrom de hipervîscozitate. De asemenea, proteina mielomatoasă poate agrega cu unii factori de coagulare (fibrinogen, protrombină, factor V, factor VII) producînd modificări în procesul de hemostază. Aderarea la elementele figurate ale sîngelui duce la apariția de fișicuri de hematii, la modificarea funcțiilor de fagocitoză și bactericidie a leucocitelor și la scăderea capacității funcționale a trombocitelor.

Ig mielomatoasă și în special lanțurile ușoare libere filtrează la nivelul glomerulilor renali, cu producerea de leziuni tubulare și instalarea insuficienței renale. Lanțurile ușoare *lambda* sau *kappa* trec obișnuit în urină, avînd moleculă mică, fenomen cunoscut sub numele de proteinurie Bence-Jones. Ea se pune în evidență fie prin reacția de încălzire-precipitare la 60° și redizolvare la fierbere, dar mai precis prin electroforeză și imunodifuzie urinară.

Moleculele de Ig mielomatoase pot trece în diferite parenchime și țesuturi, unde prin procese de proteoliză locală sînt transformate în substanțe amiloidice sau paraamiloidice.

Sinteza Ig mielomatoase se însoțește de scăderea celorlalte Ig normale din ser. Mecanismul acestei scăderi a constituit subiectul a numeroase cercetări experimentale, care au generat o serie de teorii explicative.

Salmon (14) consideră că celulele B normale sînt inhibate de substanțe polipeptidice (chalone) secretate de celulele mielomatoase. O altă

teorie susține că celula mielomatoasă secretă subunități de ARN, care alterează expresia receptorilor imunoglobulinici de pe membrana limfocitelor B, împiedicînd funcția lor normală. Această teorie a „conversiunii imune" a fost demonstrată experimental prin modificarea proteinelor de suprafață a limfocitelor la animalele normale la care s-a transplantat subcutanat o tumoare plasmocitară sau la care s-a inoculat ARN de celule mielomatoase. Limfocitele animalelor gazdă prezintă pe suprafața lor determinanți cu același idiotip ca cel al Ig secretate de celulele mielomatoase inoculate.

La bolnavii cu mielom s-a demonstrat scăderea numărului de limfocite B circulante cu Ig de membrană normale, paralel cu creșterea elementelor limfoide B și pre-B cu Ig de tip mielomatos pe membrana lor (Kubagawa și colab., 31). Aceleași Ig mielomatoase au fost puse în evidență și pe suprafața limfocitelor T circulante (Preud'homme și colab., 43). Este greu de precizat dacă aceste limfocite au suferit o „conversie imună" (Chen și colab., 13) sau reprezintă și ele celule din clona malignă în diferite grade de diferențiere.

Scăderea limfocitelor B policlonale cu reducerea semnificativă a Ig normale duce la o scădere a reactivității imune, manifestată prin tulburarea răspunsului imun umoral primar și secundar. Sinteza de anticorpi specifici este mult diminuată atît la bolnavii cu mielom, cît și la animalele cu tumori plasmocitare experimentale. Imunitatea celulară este și ea modificată, însă într-o măsură mai mică și se manifestă prin scăderea reactivității limfocitelor T la mitogeni.

În procesul de inhibare a reactivității imune, un rol important pare să-l aibă și existența unui număr crescut de celule mononucleare circulante cu activități supresive (Border și Waldman, 10). Numărul crescut de celule supresive se accentuează în cursul remisiunilor, fapt ce ar explica persistența nivelului scăzut de Ig normale (Oken și Kay, 40).

La scăderea puterii de apărare față de infecții contribuie și modificarea funcționalității celulelor polimorfonucleare menționată mai sus.

La diminuarea funcției leucocitare contribuie și scăderea componentelor complementului C_{1q}, C_2 și C_4 (Spitler și colab., 47).

Principalele manifestări clinice și de laborator din cadrul mielomului multiplu sînt prezentate în tabelul 69.

TABELUL 69

Principalele simptome ale mielomului multiplu

Liză osoasă și hipercalcemie
Tulburări neurologice
Insuficiență renală
Insuficiență medulară, cu anemie pe prim plan
Imunodeficiență, cu sindroame infecțioase
Amiloidoză
Sindrom de hiperviscozitate
Infiltrații plasmocitare parenchimatoase
Sindroame hemoragipare

Scanned with OKEN Scanner

Liza osoasă produsă de proliferarea tumorală plasmocitară este însoțită de durere, simptomul cel mai frecvent întîlnit în mielomul multiplu — în 90% din cazuri. Interesarea majoră se produce în oasele late cu măduva hematogenă. Leziunile osoase sînt puse în evidență prin examen radiografic, unde apar ca geode fără reacție condensantă periferică sau ca imagini de osteoporoză difuză. Fosfataza alcalină serică normală, lipsa reacțiilor perilezionale și imaginile minime sau negative din scintigrama osoasă traduc o lipsă de activitate a osteoblastelor locale.

Distrucția osoasă este însoțită de creșteri ale nivelului calciului seric la cifre de peste 12 mg la 100 ml. *Hipercalcemia* poate fi decelată numai prin examene de laborator sau se poate manifesta și clinic prin anorexie, greață, vomă, constipație, poliurie cu deshidratare. Hipercalcemia netratată poate duce la stări confuzionale, insuficiență renală și exitus.

Manifestările neurologice sînt produse de cele mai multe ori de prăbușirea vertebrelor lezate, cu instalarea de sciatalgii, pareze sau plegii. Compresiunea medulară reprezintă o urgență terapeutică. La primele semne clinice se va face laminectomie, urmată de corticoterapie și iradiere locală. Cu cît tratamentul este aplicat mai precoce, cu atît vindecarea se va face fără sechele.

Bolnavii cu mielom multiplu mai pot prezenta diferite aspecte de nevralgii sau radiculite, produse de infiltrații amiloidice la nivelul rădăcinilor nervoase.

Insuficiența renală, cu creșterea creatininei serice peste 2 mg la 100 ml ser face parte din tabloul obișnuit al mielomului multiplu, fiind prezentă în cursul bolii la peste 50% din cazuri și în 15% este cauză de deces (Kyle, 32). În cazuistica Clinicii de hematologie din București, insuficiența renală a fost prezentă la 34,2% din bolnavi.

După Oken (39), cauzele insuficienței renale în mielomul multiplu sînt : rinichiul mielomatos, amiloidoza, pielonefrita, acidoza tubulară renală, hipercalcemia, hiperuricemia, sindromul de hipervîscozitate, infiltrația cu celule plasmocitare. Dintre acestea, cele mai frecvente cauze sînt rinichiul mielomatos și hipercalcemia.

Rinichiul mielomatos, produs de toxicitatea lanțurilor ușoare ce se elimină prin glomeruli, se prezintă la examenul histologic cu tubii renali mult dilatați, umpluți cu cilindri hialini sau lamelari. Tubii renali au leziuni degenerative la nivelul pereților, care sînt înconjurați de o infiltrație celulară reactivă cu celule gigante. Toxicitatea proteinelor Bence-Jones pare însă să prezinte o mare variabilitate, deoarece se întîlnesc variate grade de leziuni renale sau chiar funcții renale normale, la eliminări mari de lanțuri ușoare.

Starea de deshidratare, asociată cu eliminarea importantă de lanțuri ușoare, în special *lambda*, poate precipita instalarea unei insuficiențe renale acute. Practic, această complicație poate apărea în cursul unei urografii, la care nu s-a făcut o hidratare anterioară corespunzătoare.

O altă cauză frecventă de insuficiență renală este hipercalcemia, cu calculoză renală.

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent de cauză, insuficența renală este un factor agravant, deși de cele mai multe ori este reversibilă sub tratament specific. La bolnavii cu insuficență renală ireversibilă, efectuarea de hemodialize permite efectuarea tratamentului bolii de bază, ce poate duce la instalarea unei remisiuni, cu retrocedarea insuficienței renale.

Insuficiența medulară este produsă de infiltrația celulelor mielomatoase, care înlocuiesc treptat elementele mieloice normale. Peste 60% dintre bolnavi prezintă o anemie, a cărei valoare este proporțională cu volumul tumoral. Aspectul caracteristic al frotiului de sînge este un semn de dezechilibru proteic.

Frotiul de măduvă osoasă prezintă o creștere a elementelor plasmocitare, care pot ajunge la peste 90% din populația medulară. O proporție de peste 20% de elemente plasmocitoide cu caractere tumorale — nuclei cu cromatină pulverulentă, asincronisme de maturare, nuclei multipli — ridică problema unui mielom multiplu.

În cursul bolii, poate apărea și scăderea numărului de leucocite și trombocite periferice, influențate și de tratamentele cu citostatice.

Imunodeficiența și sindroamele infecțioase. Am discutat mai sus despre modificările reacțiilor imune. Scăderea imunității umorale are drept urmare o creștere a frecvenței infecțiilor, 70% dintre bolnavi murind prin această complicație. Cele mai frecvente infecții sînt la nivelul plămînilor și rinichiului. Microorganismele infectante cel mai frecvent întîlnite sînt : *Staphylococcus aureus, S. pneumoniae, Esch. coli, Pseudomonas, Klebsiella, H. influenzae*. Infecțiile pulmonare sînt favorizate și de așa-numita stare de „pneumopeptidoză", produsă de depunerea de proteine la nivelul alveolelor.

Infecțiile renale sînt favorizate de prezența litiazei și a insuficienței renale.

Imunodeficiența produsă de boală este accentuată și de tratamentele citostatice. Perri și colab. (42), pe 60 de cazuri de mielom multiplu, găsesc înainte de tratament infecții la 26% din bolnavi, pentru ca la 2 luni de la începerea tratamentului să se înregistreze 49%.

Amiloidoza apare la 7—10% din bolnavi. Se poate prezenta sub diverse forme, în raport cu țesutul interesat. Cele mai frecvente manifestări sînt : sindromul nefrotic cu insuficiență renală, insuficiența cardiacă, insuficiența hepatică, sindromul de tunel carpian cu compresiune de nerv median, poliradiculonevritele, macroglosia, infiltrațiile de mușchi periferici, sindroamele hemoragipare.

Sindromul de hiperviscozitate este prezent în circa 5% din cazuri. Se manifestă prin tulburări de vedere, somnolență, ameteli, dezorientare în timp și spațiu, insuficiență cardiacă. Vîscozitatea serului se determină comparativ cu cea a apei, cifra normală fiind în jur de 1,9. Sindromul de hipervîscozitate apare la cifre de peste 4. Anemia scade frecvența apariției sindromului de hipervîscozitate, iar transfuziile de sînge pot precipita apariția acestui sindrom.

Infiltrația plasmocitară poate interesa și alte organe și țesuturi, în afara măduvei osoase. Astfel, la necropsie se întîlnesc infiltrații hepatice, în 28% din cazuri, ganglionare (27%), renale (10%) (Kapadia, 29). Aceste leziuni sînt în general asimptomatice. Infiltrațiile plasmocitare

Scanned with OKEN Scanner

se pot produce însă la nivelul meningelor, cu manifestări neurologice severe.

Fenomenele hemoragipare se manifestă prin gingivoragii, epistaxis, hemoragii retiniene, mai rar hematemeze și melene. Ele sînt produse prin interferarea factorilor serici ai hemostazei de către Ig mielomatoase.

Diagnosticul mielomului multiplu se stabilește pe baza manifestărilor clinice și de laborator, care au fost sintetizate de Durie și Salmon (17) și sînt prezentate în tabelul 70.

TABELUL 70

Criteriile de diagnostic în mielomul multiplu
(după Durie și Salmon, 17)

Criterii majore	*Criterii minore*
I. Plasmocitoză în biopsia tisulară	a) Plasmocitoză pe frotiul de măduvă osoasă = 10—30%
II. Plasmocitoză pe frotiul de măduvă osoasă > 30%	b) Prezență de Ig monoclonale Ig G <3,5 g%; Ig A < 2g%
III. Prezență de Ig monoclonale Ig G > 3,5 g%, Ig A > 2 g% Excreție de lanțuri ușoare > 1 g/zi	c) Leziuni litice osoase
	d) Scăderea Ig normale Ig M <50 mg%; Ig A <100 mg%; Ig G < 600 mg%

Diagnosticul la bolnavul simptomatic este susținut de:

1. I + b; I + c; I + d	3. III
2. II + b; II + c; II + d	4. a + b + c; a + b + d

Estimarea masei tumorale și stadializarea clinică. În oncologia modernă, criteriile de diagnostic și de prognostic se bazează în primul rînd pe estimarea masei tumorale. Așa cum s-a arătat anterior, din studiul sintezei Ig mielomatoase se poate calcula cantitatea de celule mielomatoase, dar metodele de lucru sînt laborioase și sînt numai la îndemîna laboratoarelor înalt specializate. Pornind de la analiza unor serii mari de bolnavi, s-a putut stabili o relație între simptomatologie și volumul tumoral, descriindu-se 3 stadii evolutive (tabelul 71).

Evoluția și prognosticul sînt cu atît mai severe cu cît masa tumorală este mai mare. În plus, prezența insuficienței renale aduce un plus de gravitate.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea masei tumorale și stabilirea stadiilor evolutive s-au făcut în special pe mieloamele Ig G. Recent, s-a demonstrat că stadializarea clinică poate subestima masa tumorală în mieloamele micromoleculare cu lanțuri *lambda*.

S-a arătat, de asemenea, că stadializarea este puternic influențată de întinderea leziunilor osoase, care au fost împărțite în 3 grade: aspect normal (sau liză solitară) = 0; osteoporoză = 1; leziuni litice = 2; leziuni osoase avansate = 3.

Merlini și colab. (37) iau în considerație pentru stadializare, pe lîngă datele de mai sus, și numărul de celule mielomatoase din măduva osoasă.

Odată determinată masa tumorală, pentru urmărirea dinamicii celulelor mielomatoase sub tratament se poate utiliza nivelul seric al Ig mielomatoase. Astfel, o scădere cu 50% a componentului monoclonal reprezintă o diminuare cu 50% a masei tumorale; iar creșterea Ig serice arată o expansiune tumorală. În cursul evoluției, însă, pot apărea una sau mai multe subclone celulare tumorale, caz în care creșterea masei tumorale nu mai este proporțională cu componentul monoclonal seric.

TABELUL 71

Stadializarea mielomului multiplu (după Salmon și Durie, 45)

Stadiul	*Criterii*	*Masa de celule tumorale*
I	Toate simptomele următoare prezente: 1. Hb> 10 g/100 ml 2. Ca seric normal (≤12 mg/100 ml) 3. Leziuni osoase absente sau plasmocitom solitar 4. Rată scăzută de sinteză a Ig mielomatoase a) Ig G <5 g/100 ml b) Ig A <3 g/100 ml c) Lanțuri ușoare în urină <4 g/24 ore	$<0,6 \times 10^{12}/m^2$
II III	Intermediar între I și III Unul sau mai multe simptome prezente din următoarele: 1. Hb <8,5 g/100 ml 2. Ca seric > 12 mg/100 ml 3. Leziuni osoase avansate 4. Rată înaltă a sintezei Ig mielomatoase a) Ig G > 7 g/100 ml b) Ig A > 5 g/100 ml c) Lanțuri ușoare în urină > 12 g/24 ore	$0,6—1,2 \times 10^{12}/m^2$ $> 1,2 \times 10^{12}/m^2$

Subclase A. Funcții renale relativ normale (creatinină <2 mg/100 ml)

B. Funcții renale anormale (creatinină > 2 mg/100 ml)

Scanned with OKEN Scanner

Clinic, mieloamele multiple sînt clasificate după Ig mielomatoase în mieloame Ig G, Ig A, Ig D, Ig E și mieloame micromoleculare *lambda* sau *kappa*.

După stadiul evolutiv, Conklin și Alexanian (15) propun următoarea clasificare :

a) mieloame manifeste — 89% din cazuri ;

b) mieloame indolente (asimptomatice) — 4% ;

c) mieloame localizate (plasmocitom solitar) — fără plasmocitoză medulară, fără component monoclonal sau cu o cantitate sub 1,1 g la 100 ml — 7% ;

d) leucemia plasmocitară, forma cea mai gravă de boală, este relativ rară. În sîngele periferic se constată o leucocitoză de 10 000—90 000 cu procent crescut de plasmocite. Starea generală a bolnavului este gravă, cu febră, astenie, hepatosplenomegalie. În această formă, leziunile osoase sînt minime, dar cu prezență de component monoclonal seric.

Evoluția mielomului multiplu este severă. Datele de cinetică celulară efectuate la om și la animale de experiență au calculat că distanța între debutul biologic al bolii și debutul clinic variază între 2 și 15 ani, diagnosticul stabilindu-se în general cînd volumul tumoral este mare. Supraviețuirea după stabilirea diagnosticului variază de la cîteva luni la 10—12 ani. Supraviețuirea medie a bolnavilor netratați a fost calculată la 7 luni. Prin introducerea tratamentelor moderne, această supraviețuire a depășit în prezent 30 de luni. Un factor de agravare îl reprezintă insuficiența renală, bolnavii cu creatinină peste 2 mg au o supraviețuire medie de 11 luni, față de peste 30 de luni la cei fără insuficiență renală.

De asemenea mielomul Ig D și leucemia cu plasmocite au evoluții grave, cu supraviețuiri sub un an.

Pînă în prezent, boala are un prognostic sever, cu instalarea rezistenței la tratament și manifestări de boală progresivă.

Singura formă vindecabilă este plasmocitomul solitar operat în fază incipientă.

Diagnosticul diferențial al mielomului multiplu se face cu toate afecțiunile care dau leziuni litice osoase. Prezența de Ig monoclonală, însă, elucidează diagnosticul.

Probleme mai dificile de diagnostic diferențial ridică celelalte forme de gamopatii monoclonale.

Gamopatia monoclonală benignă (GMB) sau gamopatia de semnificație necunoscută. Această afecțiune se caracterizează prin prezența unui component monoclonal în cantitate mică (<3 g/100 ml), fără scăderea celorlale imunoglobuline și fără simptomatologie clinică. Apare de obicei la oamenii în vîrstă și este descoperită întîmplător. Pe un

Scanned with OKEN Scanner

studiu populațional, s-a găsit o frecvență a GMB de 1,7% la subiecții peste 50 de ani și de 5,7% la cei între 80 și 89 de ani. Distribuția componentului monoclonal a fost după cum urmează: Ig G în 61% din cazuri, Ig A în 27% și Ig M în 8%. Pînă în prezent, nu s-au descris GMB cu Ig D sau Ig E.

Cauza fenomenului nu este cunoscută. Waldenström consideră că ar fi vorba de o tumoare benignă de limfocit B, mielomul multiplu și boala Waldenström reprezentînd formele maligne. Se discută și în aceste cazuri legătura cu inflamațiile cronice și în special cu afecțiunile hepatobiliare. Rolul incitațiilor imune este susținut de apariția de componente monoclonale după vaccinări — din 10 subiecți vaccinați antiholeric, 2 au prezentat Ig monoclonală. S-a descris, de asemenea, apariția de GMB în numeroase afecțiuni inflamatorii sau autoimune cum ar fi malaria, sifilisul congenital, boala aglutininelor reci, poliartrita reumatoidă etc., subliniind încă o dată rolul excitațiilor imune prelungite.

Diagnosticul de certitudine al GMB nu se poate stabili decît în timp, dacă nivelul componentului monoclonal rămîne nemodificat pe intervale de 6—12 luni. Urmărind pe o perioadă de 5 ani 241 de pacienți cu GMB, Kyle (33) găsește că 11% dintre bolnavi au făcut mielom multiplu, boală Waldenström sau amiloidoză. Intervalul între descoperirea componentului monoclonal și transformarea malignă a fost de 64 de luni la mielomul multiplu, 103 luni la macroglobulinemia Waldenström și de 92 de luni la amiloidoză. De aici reiese necesitatea urmăririi periodice a pacienților cu GMB, pentru a se diagnostica precoce o eventuală transformare malignă.

Macroglobulinemia Waldenström este o boală produsă de proliferarea malignă a celulelor ce fac legătura între celulele limfoide B și plasmocite. Aceste celule secretă imunoglobuline monoclonale de tip M, cu inhibarea celorlalte Ig normale. Boala apare la oameni în vîrstă, predominînd în decadele 6—7 și avînd o prevalență la bărbați.

Manifestările clinice seamănă cu cele ale limfoamelor nehodgkiniene: poliadenopatie, hepatosplenomegalie, la care se adaugă simptome produse de excesul de Ig M monoclonale. Acestea se prezintă sub forma unor molecule mari, formate din 5 perechi de lanțuri grele și 5 perechi de lanțuri ușoare, cu o greutate moleculară între 16,5 și 20 S. Avînd un volum mare, Ig M dă mai frecvent sindroame de hipervîscozitate cu tulburări de vedere, leziuni de retină, surditate, amețeală, somnolență, obnubilare, dezorientare în timp și spațiu, fenomene ce pot merge pînă la coma „paraproteinemică".

Frecvent apar fenomene artritice, asemănătoare celor din poliartrita reumatoidă.

Ca și în mielomul multiplu, Ig, patologică produce o serie de modificări ca aderarea de hematii, aderarea la leucocite cu tulburarea funcțiilor de fagocitoză și bactericidie, interferența cu factori serici de

Scanned with OKEN Scanner

coagulare, cu instalare de sindroame hemoragice. Depunerea Ig M în pereții capilarelor accentuează aceste fenomene. V.S.H. este foarte crescută, cu pozitivarea reacțiilor de floculare a serului, uneori cu reacții de sifilis fals pozitive. Frecvent, Ig M din boala Waldenström au proprietăți de crioglobuline, dar temperatura de precipitare variază de la caz la caz, între 4° și temperatura camerei. Prezența lor determină la bolnavi apariția sindromului Raynaud.

S-a constatat, în unele cazuri, prezența în ser de factor reumatoid (tot prin Ig M) asociat cu scăderea complementului. Acești bolnavi au și fenomene clinice de poliartrită reumatoidă.

Ca și în mielom există o tulburare a capacității imune, în special a celei de tip umoral, prin scăderea Ig policlonale normale și prin inhibarea funcțiilor limfocitului T, cu scăderea răspunsului la mitogeni de tipul fitohemaglutininei (PHA). Studiul măduvei osoase pune în evidență, spre deosebire de mielom, o infiltrație celulară polimorfă, cu celule ce îmbracă toate aspectele de trecere între limfocit și plasmocit. Seriile mieloide normale sînt mai puțin modificate ca în mielom. Examenul sîngelui periferic poate arăta o anemie normocitară, o creștere a procentului de limfocite și rareori o descărcare leucemică cu celule limfoide în diferite stadii de diferențiere spre plasmocit.

În macroglobulinemia Waldenström, leziunile osoase sînt rare și numai sub formă de osteoporoză, ce poate fi legată și de vîrsta înaintată a bolnavilor. Leziunile renale, rareori prezente, sînt produse de afectare glomerulară și nu tubulară ca în mielom. Eliminarea de lanțuri ușoare se găsește la cca 30—40% din bolnavi.

Cauzele bolii sînt necunoscute, dar trebuie atrasă atenția asupra relației cu bolile imune. Astfel, din 136 femei cu sindrom Sjögren sec, 7 au făcut limfoame nehodgkiniene și 3 boală Waldenström. În familiile bolnavilor cu sindrom Waldenström s-a descris o prevalență a diferite boli autoimune (Kassan și colab., 30).

Prezența de Ig M monoclonale a fost găsită și în limfoame nehodgkiniene, precum și în carcinoame cu localizări diferite : plămîni, rinichi, col uterin, colon, vulvă etc. Uneori, prezența Ig monoclonale devansează cu mult timp instalarea neoplaziei. Nu este clar dacă prezența Ig M monoclonale reprezintă o creștere a susceptibilității organismului față de dezvoltarea unui carcinom, dacă Ig ar prezenta un anticorp antitumoral sau dacă este vorba de o asociere întîmplătoare.

Boala lanțurilor grele este un sindrom limfoproliferativ cu producție monoclonală de lanțuri grele de Ig. Substratul morfologic al acestei afecțiuni variază de la aspectul de inflamație cronică la cel de reacție hiperplazică limfoplasmocitară și chiar proliferare monomorfă imunoblastică. Pînă în preznt există 3 forme de boală a lanțurilor grele :

Scanned with OKEN Scanner

Boala lanțurilor grele gamma este o afecțiune rară, fiind descrise aproximativ 30 de cazuri. Apare la subiecți de peste 60 de ani, cu predominanță la bărbați. A fost descrisă de Franklin și colab. (21). Osserman (41) completează aspectul clinic și biochimic al afecțiunii.

Clinic, boala seamănă cu un limfom nehodgkinian, cu hiperplazia sistemului ganglionar și hepatosplenomegalie. Examenul măduvei osoase arată o proliferare limfoplasmocitară, asemănătoare cu cea din boala Waldenström. Examenul electroforetic arată în general hipergamma-globulinemie și hipoalbuminemie.

Componentul monoclonal este alcătuit dintr-un fragment de lanț greu Ig G fără lanț ușor și care seamănă cu fragmentul Fe. Studiile moleculare au pus în evidență o serie de anomalii moleculare, între care deleții și reduplicări ale diferitelor domenii ale lanțului greu.

Lipsa sintezei de lanțuri ușoare, precum și cea a regiunii intracatenare, sugerează existența unei deleții genice în clona celulară proliferantă. Studiile clinice au arătat legătura dintre boala lanțului greu gamma și boli autoimune : LED, poliartrita reumatoidă, sindrom Sjögren sec, tiroidită, anemie hemolitică, *miasthenia gravis*.

Boala lanțurilor alfa este o afecțiune limfoproliferativă ce interesează sistemul secretor Ig A în special la nivel intestinal, mai rar în tractul respirator. Boala are dispoziție geografică în jurul Mării Mediterane (Orientul mijlociu, nordul Africii, sudul Europei) cu cazuri sporadice în alte țări, de aici și numele de limfom mediteranean. Interesează oameni tineri în decada a 2-a, a 3-a de viață și se caracterizează prin predominanța fenomenelor intestinale.

Aspectul clinic este dominat de sindromul de malabsorbție cu diaree cronică, steatoree, eliminare prin fecale de mari cantități de apă și săruri, hipocalcemie, pierdere ponderală importantă. Semnul clinic preponderent este durere abdominală, asociată cu palpare de mase ganglionare.

Examenul morfologic arată infiltrație limfoplasmocitară în *lamina propria* a întregului intestin, cu dezorganizarea mucoasei. Ganglionii mezenterici hipertrofiați prezintă grade variate de hiperplazie limfohistiocitară, de la aspecte reactive pînă la limfom imunoblastic. Diagnosticul se stabilește prin studiul proteinelor plasmatice. Determinările imunochimice pun în evidență existența unei cantități mari de fragmente de lanțuri alfa monoclonale de tip alfa-1. Uneori, Ig normale sînt scăzute. Analiza antigenică arată că este vorba de fragmentul Fe al lanțului greu. Proteina patologică se găsește în ser și în urină. În saliva unor bolnavi s-a găsit Ig A normală, iar la alții lanțuri grele alfa.

Se discută legătura dintre această boală și infecțiile cronice intestinale bacteriene și parazitare, susținută de faptul că uneori trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul antibiotic prelungit produce scăderea infiltratului limfoplasmocitar intestinal.

Boala lanțurilor miu este cea mai rară. Apare la vîrste înaintate și la bolnavii cu leucemie limfatică cronică de lungă durată. Aspectul clinic este cel al bolii de bază. Examenul imunochimic pune în evidență o cantitate crescută de lanțuri grele miu incomplete. Acest lanț greu incomplet, sintetizat de celule anormale, nu poate fi legat de lanțul ușor, care este eliminat prin urină. Patru din șapte bolnavi au proteinurie Bence-Jones.

În general, diagnosticul bolii lanțurilor grele este greu de făcut, necesitînd metode de cercetare de înaltă specialitate. Aceasta poate explica și numărul mic de cazuri diagnosticate, dar ele rămîn un domeniu interesant de studiat prin legătura care o au cu imunostimularea cronică.

Tratamentul gamopatiilor monoclonale. Tratamentul acestor afecțiuni trebuie adaptat după boală și după stadiul de evolutivitate.

În gamopatia monoclonală benignă, nu se aplică nici un tratament, bolnavii fiind urmăriți periodic pentru a se putea determina la timp o eventuală transformare malignă.

În celelalte afecțiuni, unde natura și evoluția malignă sînt bine determinate, tratamentele se adresează pe de o parte proliferării celulare și pe de altă parte complicațiilor.

Pentru evaluarea răspunsului la tratament, în prezent se ia în considerare scăderea Ig monoclonale din ser și/sau urină. Myeloma Task Force în 1973 (14) consideră ca răspuns bun scăderea concentrației de component monoclonal în ser sau urină la 50%, în timp ce criteriile stabilite de Alexanian și colab. (2) iau în considerare o scădere a producției de imunoglobulină monoclonală de 75%, scăderi ale producției între 50 și 74% fiind considerate numai ameliorări. Criteriile lui Alexanian și colab. (2) sînt mai adecvate, făcînd o legătură mai bună cu masa tumorală, scopul principal al tratamentului fiind scăderea tumorii.

În plasmocitoamele solitare, tratamentul de elecție este exereza chirurgicală, urmată de iradiere locală, 4 000 rad.

În formele generalizate, care reprezintă marea majoritate a gamopatiilor monoclonale, se aplică chimioterapie citostatică. Cel mai bine cunoscut și studiat este mielomul multiplu și de aceea ne vom ocupa în primul rînd de acesta.

Chimioterapia de inducție. Introducerea în terapie a melfalanului și ciclofosfamidei a însemnat o revoluție în tratamentul mielomului

Scanned with OKEN Scanner

mentul antibiotic prelungit produce scăderea infiltratului limfoplasmocitar intestinal.

Boala lanțurilor miu este cea mai rară. Apare la vîrste înaintate și la bolnavii cu leucemie limfatică cronică de lungă durată. Aspectul clinic este cel al bolii de bază. Examenul imunochimic pune în evidență o cantitate crescută de lanțuri grele miu incomplete. Acest lanț greu incomplet, sintetizat de celule anormale, nu poate fi legat de lanțul ușor, care este eliminat prin urină. Patru din șapte bolnavi au proteinurie Bence-Jones.

În general, diagnosticul bolii lanțurilor grele este greu de făcut, necesitînd metode de cercetare de înaltă specialitate. Aceasta poate explica și numărul mic de cazuri diagnosticate, dar ele rămîn un domeniu interesant de studiat prin legătura care o au cu imunostimularea cronică.

Tratamentul gamopatiilor monoclonale. Tratamentul acestor afecțiuni trebuie adaptat după boală și după stadiul de evolutivitate.

În gamopatia monoclonală benignă, nu se aplică nici un tratament, bolnavii fiind urmăriți periodic pentru a se putea determina la timp o eventuală transformare malignă.

În celelalte afecțiuni, unde natura și evoluția malignă sînt bine determinate, tratamentele se adresează pe de o parte proliferării celulare și pe de altă parte complicațiilor.

Pentru evaluarea răspunsului la tratament, în prezent se ia în considerare scăderea Ig monoclonale din ser și/sau urină. Myeloma Task Force în 1973 (14) consideră ca răspuns bun scăderea concentrației de component monoclonal în ser sau urină la 50%, în timp ce criteriile stabilite de Alexanian și colab. (2) iau în considerare o scădere a producției de imunoglobulină monoclonală de 75%, scăderi ale producției între 50 și 74% fiind considerate numai ameliorări. Criteriile lui Alexanian și colab. (2) sînt mai adecvate, făcînd o legătură mai bună cu masa tumorală, scopul principal al tratamentului fiind scăderea tumorii.

În plasmocitoamele solitare, tratamentul de elecție este exereza chirurgicală, urmată de iradiere locală, 4 000 rad.

În formele generalizate, care reprezintă marea majoritate a gamopatiilor monoclonale, se aplică chimioterapie citostatică. Cel mai bine cunoscut și studiat este mielomul multiplu și de aceea ne vom ocupa în primul rînd de acesta.

Chimioterapia de inducție. Introducerea în terapie a melfalanului și ciclofosfamidei a însemnat o revoluție în tratamentul mielomului

multiplu, la început ca monochimioterapie continuă sau intermitentă, apoi în asociații cu alte medicamente. În prezent, cele mai utilizate droguri sînt, pe lîngă cele amintite mai sus, BCNU, vincristina, adriablastina.

În tabelul 72 sînt prezentate cele mai utilizate scheme terapeutice.

TABELUL 72

Schemele majore de tratament în mielomul multiplu

Scheme	*Droguri*	*Mod de administrare*	*Autori*
M.P.	Melfalan	0,25 mg/kilocorp/zi (1—4 *p.o.*)	Alexanian și colab. 1972 (2)
	Prednison	2 mg/kilocorp/zi (1—4 *p.o.*)	
M.P.	Melfalan	8 mg/m²/zi (1—4 *p.o.*)	Abramson și colab. 1982 (1)
	Prednison	75 mg/m²/zi (1—7 *p.o.*)	
V.M.C.P.	Vincristină	1 mg/m²/zi (1 i.v.)	Alexanian și colab. 1977 (4)
	Melfalan	5—6 mg/m²/zi (1—4 *p.o.*)	
	Ciclofosfamidă	100—125 mg/m²/zi (1—4 *p.o.*)	
	Prednison	60 mg/m²/zi (1—4 *p.o.*)	
V.C.B.P.	Vincristină	1 mg/m²/zi (1 i.v.)	Alexanian și colab. 1977 (4)
	Ciclofosfamidă	100 mg/m²/zi (1—4 *p.o.*)	
	Adriablastină	25 mg/m²/zi (2 i.v.)	
	Prednison	60 mg/m²/zi (1—4 *p.o.*)	
M.C.B.P.	Melfalan	4 mg/m²/zi (1—4 *p.o.*)	Alexanian și colab. 1977 (4)
	Ciclofosfamidă	300 mg/m²/zi (1 i.v.)	
	BCNU	30 mg/m²/zi (1 i.v.)	
	Prednison	60 mg/m²/zi (1—4 *p.o.*)	
V.B.M.C.P.	Vincristină	0,03 mg/kilocorp/zi (1 i.v.)	Case și colab. 1977 (11)
	BCNU	0,5 mg/kilocorp/zi (1 i.v.)	
	Melfalan	0,25 mg/kilocorp/zi (1—4 *p.o.*)	
	Ciclofosfamidă	10 mg/kilocorp/zi (1 i.v.)	
	Prednison	1 mg/kilocorp/zi (1—7 *p.o.*)	
		0,5 mg/kilocorp/zi (8—14 apoi scade)	

După Alexanian (4), cele mai multe scheme dau răspuns favorabil în 40—47% din cazuri, afară de cura VMCP, care dă un procent de remisiuni de 62%. În cazuistica noastră, rata de răspuns favorabil este în jur de 50%. Supraviețuirea medie este de 23—28 luni, iar pentru cei care răspund la tratament în jur de 3 ani (Berceanu și colab., 1970; Gociu și colab., 1979) (7; 23). Supraviețuirea depășește 3 ani la bolnavii în stadiile I și II de boală, la care se poate obține o dispariție a componentului monoclonal.

Terapia cu regimul VMBCP dă o rată de răspuns favorabil de 78% și o supraviețuire medie de 38 luni (Lee și colab., 34).

Sub tratament, manifestările simptomatice se ameliorează la 90% din bolnavii care răspund bine, și la 70% din totalul bolnavilor. Hipercalcemia scade, anemia se ameliorează, durerile dispar repede. Un test de urmărire a remisiunilor este verificarea B_2-microglobulinei urinare. Eliminarea acestei microglobuline este crescută la bolnavii cu mielom

Scanned with OKEN Scanner

multiplu în evoluție (Cassuto și colab., 12) și scade pînă la normal în timpul remisiunilor (Bataille, 6). Recalcificarea leziunilor osoase este foarte rară, ca și refacerea imunodeficienței.

Bolnavii cu răspuns favorabil la tratament se împart în 2 categorii, bazate pe gradul de stabilitate a masei tumorale. La prima categorie, scăderea după tratament a tumorii este urmată de o fază stabilă în platou, pe cînd ceilalți au boală instabilă, cu fluctuații în masa tumorală. Prima categorie de bolnavi au o supraviețuire cu 15 luni mai mare decît a doua.

Existența unei faze de platou în mielom sugerează influența unor mecanisme de inhibiție, în afara acțiunii citostatice. Aceasta ar putea fi legată de limfocitele T supresive, a căror cantitate este crescută în timpul remisiunilor, dar nu și la bolnavii netratați sau în recădere (Oken și Kay, 40).

Tratamentul de întreținere. Atitudinea terapeutică în timpul remisiunii este încă discutată. Alexanian și colab. (3) au urmărit 38 bolnavi, care au intrat în remisiune după 12 luni de chimioterapie. O parte au continuat cure periodice de tratament, alții nu au mai primit nici o medicație specifică. Între cele 2 grupe nu s-a găsit nici o deosebire ca procent de recădere și supraviețuire. Din cei fără tratament, la recădere 90% au răspuns printr-o nouă remisiune la reintroducerea medicației citostatice. Autorii consideră că pot fi lăsați fără medicație bolnavii cu mase tumorale mici la debut sau cei la care după tratament a dispărut componentul monoclonal, pacienții fiind supuși controlului medical periodic, pentru a se decela recădere.

Bolnavii cu mase tumorale mari, cu aspecte clinice grave, necesită tratamente intermitente pe toată durata de supraviețuire. Pericolul acestei atitudini este frecvența mare de leucemii acute — 19,6% la 50 de luni (Bergsagel și Rider, 8).

Tratamentul formelor rezistente. Unele forme de mielom sînt rezistente de la început la schemele curente de tratament, cele mai multe pot deveni rezistente după aplicarea unui număr de cure. Se încearcă o serie întreagă de scheme noi. Astfel, administrarea de ciclofosfamidă, 600 mg/m^2/zi, timp de 4 zile, a dat 38% răspunsuri obiective și 58% ameliorări simptomatice la 47 bolnavi deveniți rezistenți (Lenhard și colab., 35).

Schemele cu BCNU pot fi și ele active în unele cazuri. Introducerea cis-Platinum-ului (50 mg/m^2, i.v.), în combinație cu ciclofosfamidă și prednison s-a dovedit a fi o schemă utilă.

Cura VBAP a dat rezultate la numai 7% din bolnavii deveniți rezistenți. Rezultate promițătoare s-au obținut cu doze mari de prednison — 60 mg/m^2/zi, 5 zile, repetat de 3 ori la 8 zile, se reia după 3 săptămîni (Alexanian și colab., 5). Asocierea acestei modalități de administrare a prednisonului cu Vindesine (1,8 mg/m^2 la 8 zile) a dat de asemenea unele rezultate. Recent, s-a încercat tot cu doze mari de

Scanned with OKEN Scanner

citozinarabinozid — 2 g/m² la 12 ore, pînă la un total de 8 g/m² — dar cu rezultate slabe (Kantarjian și colab., 28).

Alte tratamente. Macroglobulinemia Waldenström are o evoluție mai benignă decît mielomul multiplu. Tratamentul citostatic constă în cure intermitente de Leukeran 6 mg/zi, prednison 1 mg/kilocorp timp de 2—3 săptămîni, reluate la 4—6 săptămîni. În cazurile severe se fac cure CVP :

Ciclofosfamidă 300 mg/m²/zi (1—5)

Vincristină 1,6 mg/m²/zi (1)

Prednison 40 mg/m²/zi (1—5)

repetate la 3—4 săptămîni. Uneori, după 1—2 cure se pot obține remisiuni de lungă durată.

În boala lanțurilor grele, tratamentele sînt cele din limfoamele nehodgkiniene sau din leucemia limfatică cronică.

Un rol mare în gamopatiile monoclonale îl joacă tratamentul simptomelor majore.

Durerea și leziunile. Durerea se tratează cu analgezice și cedează după medicația citostatică. În formele rezistente, se poate efectua radioterapie locală. Pentru recalcifierea leziunilor osoase se încearcă administrarea de fluorură de sodiu — 50 mg, de 2 ori pe zi cu carbonat de calciu (1 g de 4 ori pe zi) și vitamină D (50 000 U. de 2 ori pe săptămînă).

Recent, s-a experimentat administrarea de diclormetilendifosforat pentru inhibarea resorbției osoase.

Hipercalcemia răspunde la administrarea de prednison (40—60 mg, 7—10 zile) asociat cu furosemid și o hidratare adecvată. În formele grave, se indică administrarea de calcitonină sau Mithramycin.

Sindromul de hipervîscozitate, sindrom agravant în mielomul multiplu, dar mai ales în macroglobulinemia Waldenström, răspunde la plasmafereză. Aceasta se poate face atît prin separatorul de celule, cît și prin metode simple, la patul bolnavului. Se recoltează de la bolnav 500—600 ml, în flacoane cu anticoagulant, se lasă să se depună hematiile, care se reintroduc bolnavului.

Insuficența renală necesită o hidratare bună. Hiperuricemia asociată se tratează cu allopurinol. În cele mai multe cazuri, insuficiența renală se ameliorează prin tratament citostatic. În cazuri rezistente, se recomandă efectuarea de hemodializă, ce permite aplicarea tratamentului specific.

Sindromul infecțios necesită antibioterapie după prealabila determinare a sensibilității microorganismelor infectante. În general, nu se recomandă tratament profilactic cu antibiotice.

Noi direcții de cercetare în gamopatiile monoclonale. Rezultatele terapeutice obținute pînă în prezent în mielomul multiplu nu sînt satisfăcătoare. Pentru ameliorarea acestor rezultate, se încearcă noi droguri și combinații terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările moderne sînt îndreptate în special spre biologia celulelor maligne. Studiul fracției de proliferare pare a deveni un factor important de tratament și prognostic.

Așa cum s-a arătat anterior, celulele mielomatoase își păstrează în parte capacitatea de a răspunde la sistemele reglatorii fiziologice (celulele supresive, celule *helper*, precum și unele stimulări antigenice) și pot fi inhibate de anticorpii antiidiopatici. Aceste cercetări sînt încă în stadiul experimental, dar au o deosebită importanță practică, demonstrînd posibilitatea de a influența specific creșterea tumorală prin factori necitotoxici. Tehnica anticorpilor monoclonali, produși prin tehnica hibridoamelor, face posibilă prepararea acestor anticorpi, care pot fi utilizați singuri sau combinați cu agenți citotoxici.

Bibliografie

1. ABRAMSON N., LURIE P., MIETLOWSKY W. L. și colab. — *Cancer Treat. Rep.*, 1982, *66*, 1 273—1 277.
2. ALEXANIAN R., BONNE T. J., GEHAN E., HAUT A., HEWLETT Y., LANE M., MONTO R., WILSON H. — *Cancer*, 1972, *30*, 382—389.
3. ALEXANIAN R., HEHAN E., HAUT A., SAIKI Y., WEICK Y. — *Blood*, 1978, *51*, 1 005—1 011.
4. ALEXANIAN R., SALMON S., BONNET Y., GEHAN E., HAUT A., WEICK Y. — Chemotherapy for multiple myeloma, în : "Recent advances in cancer treatment", Tagnon H. J., Staquet M. Y. (sub red.), Raven Press, New York, 1977.
5. ALEXANIAN R., YAP B. S., BODEY G. P. — *Blood*, 1983, *62*, 572—577.
6. BATAILLE R., GRENIER Y., SANY Y. — *Blood*, 1984, *63*, 468—476.
7. BERCEANU ȘT., ȘERBAN PÂRÂU G., STOICA GH., DĂNCESCU IL., SIGHETEA E., BUJAR H., GOCIU MARIANA — *Rev. Roum. Méd. Int.*, 1970, 7, 387—395.
8. BERGSAGAL D. E., RIDER W. D. — în : "Cancer. Principles and practica of oncology", De Vita Jr. V. T., HELLMAN S., ROSENBERG S. A. (sub red.), J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1982.
9. BLATTNER W. A. — Epidemiology of multiple myeloma and related plasma cell disorders, în : "Progress in myeloma", Patter M. (sub red.), Elsevier, North Holland, 1980.
10. BORDER S., WALDMANN TH. A. — Characteristics of multiple myeloma as an immunodeficiency disease, în : *ibid.* 9.
11. CASE D. C., LEE D. J., CLARKSON B. P. — *Amer. J. Med.*, 1977, *63*, 897—903.
12. CASSUTO J. C., DUJARDIN P., KREBS B. P., VIOT G., GIACHERRO J., AUDOLY B. — *Ann. Méd. Int.*, 1978, *129*, 721.

Scanned with OKEN Scanner

38. MORSE III H. C., HARTLEY J. W., POTTER M. — în : *ibid.* 9.
39. OKEN M. M. — *Med. Clin. N. Amer.*, 1984, *68*, 757—787.
40. OKEN M. M., KAY N. E. — *Brit. J. Haematol.*, 1981, *49*, 629—634.
41. OSSERMAN E. F. — în : "Immunological diseases", vol. I, Samter M., Talmage D. W., Rose B. (sub red.), Little Brown & Co., Boston, 1971.
42. PERRI R. T., HEBBEL R. P., OKEN M. M. — *Amer. J. Med.* 1981, *71*, 935—940.
43. PROUD'HOMME J. L., KLEIN M., LABAUME S., SELIGMAN M. — *Eur. J. Immunol.*, 1977, *7*, 840—846.
44. SALMON S. E. — *Semin. Hematol.*, 1973, *10*, 135—147.
45. SALMON S. E., DURIE B. G. M. — *Arch. Intern. Med.*, 1975, *131*, 131—138.
46. SMITH G., WALDORF R. L., FISHKIN B. și colab. — *Tissue antigens*, 1974, 4, 374—377.
47. SPITLER L. E., SPATH P., PETZ L., COOPER N., FUDENBERG H. H. — *Brit. J. Haematol.*, 1975, *29*, 279—292.
48. TANANOV A. T. — *Probl. Gematol. Pereliv. Kravi*, 1978, 23, 45—50.
49. WURSTER-HILL D. H., McINTYRE O. R., CORNWELL G. G. și colab. — *Lancet*, 1973, 2, 1 031.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte : Dr. **Mircea Gavrilescu**
Tehnoredactor : **Iozsa Ştefan**

Bun de tipar : 8.11.1985
Formatul : 16/70×100
Coli tipar : 31

C. 242 — I. P. Informaţia
Str. Brezoianu, nr. 23—25
Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner